

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. Juni 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/47633 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 7/13**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/11493**

(22) Internationales Anmeldedatum:  
5. Oktober 2001 (05.10.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
100 62 086.8 13. Dezember 2000 (13.12.2000) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **WELLA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];**  
RP, Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ROZZELL, David**  
[US/US]; S. Sparks Street, Burbank, CA 91506 (US).  
**SAUTER, Guido [CH/CH];** Rte. du centre 21, CH-1723  
Marly (CH). **BRAUN, Hans-Jürgen [DE/CH];** Kapel-  
lackner 19, CH-3182 Überstorf (CH).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **WELLA AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; RP, Berliner Allee 65, D-64274 Darm-  
stadt (DE).**

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent- (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AGENT AND METHOD FOR DYEING KERATIN FIBRES

(54) Bezeichnung: MITTEL UND VERFAHREN ZUM FÄRBen VON KERATINFASERN

(57) Abstract: The invention relates to an agent for dyeing keratin fibres. Said agent contains at least one compound having a nucleophilic reaction centre, at least one alcohol from the group consisting of aryl alcohol derivatives and benzyl alcohol derivatives, and at least one appropriate oxidation enzyme. The invention also relates to a method for dyeing keratin fibres using the inventive agent.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft ein Mittel zur Färbung von Keratinfasern, enthaltend mindestens eine Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum, mindestens einen Alkohol aus der Gruppe bestehend aus Arylalkohol-Derivaten und Benzylalkohol-Derivaten, und mindestens ein geeignetes Oxidations-Enzym, sowie ein Verfahren zum Färben von Keratinfasern unter Verwendung dieses Mittels.

## **B s c h r e i b u n g**

### **Mittel und Verfahren zum Färben von Keratinfasern**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel sowie ein Verfahren zur Färbung von Keratinfasern, insbesondere menschlichen Haaren.

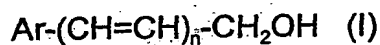
Es wurde bereits früher beschrieben, dass Ketone oder Aldehyde, insbesondere aromatische Aldehyde wie Benzaldehyd und verschiedene substituierte Benzaldehyde, mit CH-aktiven Verbindungen unter Wasserabspaltung Verbindungen bilden, welche zur Färbung von Keratinfasern geeignet sind. Siehe beispielsweise die DE-OS 197 17 281 und das DE-GM 299 08 464. Ein Nachteil bei der Verwendung dieser Reaktion zwischen Ketonen oder Aldehyden und CH-aktiven Verbindungen zur Färbung von Keratinfasern ist die Möglichkeit einer Sensibilisierung wenn das Keton oder der Aldehyd direkt auf das Haar oder die Kopfhaut aufgetragen wird. Weiterhin ist es schwierig, insbesondere Aldehyde in das Färbemittel einzuarbeiten und derartige Mittel längere Zeit zu lagern, da Aldehyde dazu neigen, an der Luft zu Carbonsäuren zu oxidieren, welche an der farbbildenden Reaktion nicht teilnehmen.

Die vorliegende Anmeldung vermeidet den direkten Einsatz von Ketonen oder Aldehyden durch die Verwendung von primären oder sekundären Alkoholen als Aldehyd- oder Ketonvorstufe bei der vorgenannten Reaktion, wobei die Alkohole in-situ enzymatisch zu den entsprechenden Aldehyden oder Ketonen oxidiert werden.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist daher ein Mittel zur Färbung von Keratinfasern, beispielsweise Wolle, Seide oder Haar, insbesondere

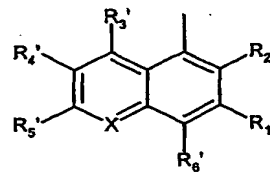
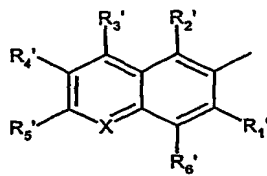
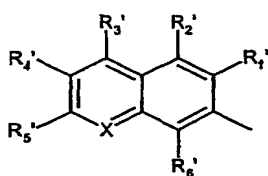
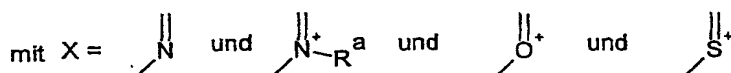
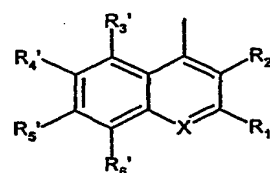
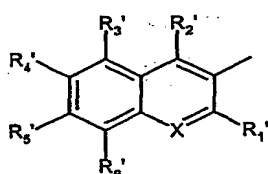
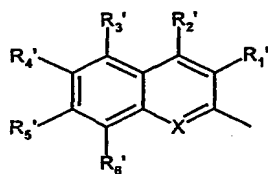
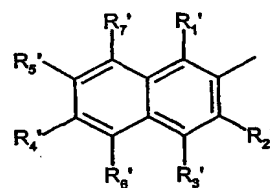
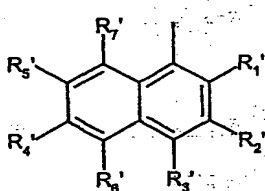
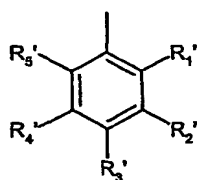
menschlicher Haare, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es mindestens eine Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum, mindestens einen Alkohol aus der Gruppe bestehend aus Arylalkohol-Derivaten und Benzylalkohol-Derivaten, und mindestens ein geeignetes Oxidations-Enzym enthält.

Als erfindungsgemäße Alkohole können insbesondere Arylalkohole oder Benzylalkohole der Formel (I) genannt werden, welche durch eine enzymkatalysierte Oxidation zu den entsprechenden Carbonylverbindungen umgewandelt werden können;

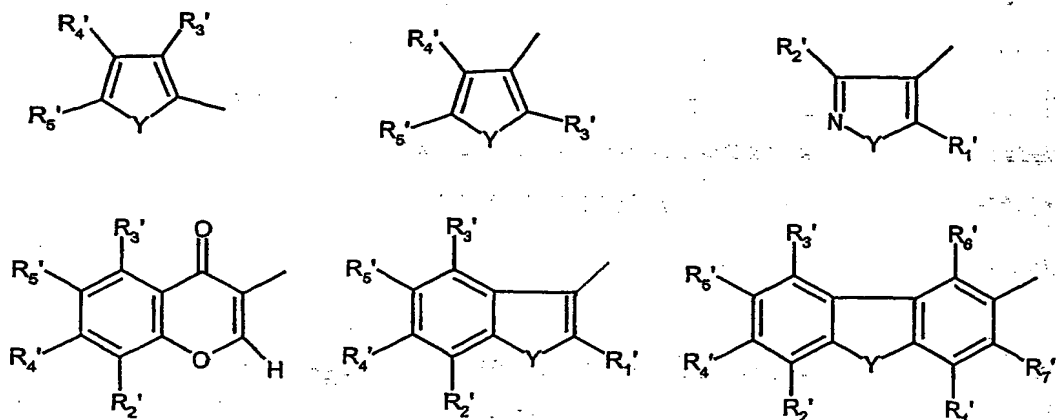


wobei gilt:  $n = 0, 1$  or  $2$ ;

und Ar gleich einer Restgruppe der Formeln:



3



wobei Y gleich einem Sauerstoffatom, einem Schwefelatom oder einer NR<sup>a</sup>-Gruppe ist; R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>', R<sub>6</sub>' und R<sub>7</sub>' unabhängig voneinander gleich einem Wasserstoffatom, einer Hydroxygruppe, einer Methoxygruppe, einer Arylgruppe, einem Halogenatom (F, Cl, Br, J), einer -CHO-Gruppe, einer -COR<sup>a</sup>-Gruppe, einer -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>-Gruppe, einer NO<sub>2</sub>-Gruppe, einer -OCOR<sup>a</sup>-Gruppe, einer -OCH<sub>2</sub>Aryl-Gruppe, einer -NH<sub>2</sub>-Gruppe, einer -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-Gruppe, einer -NHR<sup>a</sup>-Gruppe, einer -NH<sub>2</sub>R<sup>a+</sup>-Gruppe, einer -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-Gruppe, einer -N(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>-Gruppe, einer -NHCOR<sup>a</sup>-Gruppe, einer -NHCOOR<sup>a</sup>-Gruppe, mit R<sup>a</sup> gleich einem Wasserstoffatom, einer geradkettigen oder verzweigten C1 bis C4-Alkylgruppe, einem gegebenenfalls substituierten aromatischen Carbozyklus oder Heterocyclus, sind, oder R<sub>4</sub>' und R<sub>5</sub>' gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen des aromatischen Kerns einen 5- oder 6-gliedrigen alizyklischen oder aromatischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Schwefel-, Stickstoff- oder Sauerstoffatome enthalten kann.

Die folgenden Verbindungen der Formel (I) sind besonders bevorzugt: Benzylalkohol, 4-Hydroxy-benzylalkohol, 4-Hydroxy-3-methoxy-benzylalkohol (Vanillylalkohol), 3-Hydroxy-4-methoxy-benzylalkohol (Isovanillyl-

alkohol), 3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylalkohol, 3,4-Dihydroxy-benzylalkohol, 2-Hydroxy-3-methoxy-benzylalkohol, 4-Ethoxy-benzylalkohol, 4-Carboxy-benzylalkohol, 2,5-Dihydroxy-benzylalkohol, 2,4-Dihydroxy-benzylalkohol, 2-Hydroxy-benzylalkohol, 3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylalkohol, 4-Hydroxy-2-methoxy-benzylalkohol, 2,4-Dimethoxy-benzylalkohol, 2,3-Dimethoxy-benzylalkohol, 2,5-Dimethoxy-benzylalkohol, 3,5-Dimethoxy-benzylalkohol, 3,4-Methylenedioxy-benzylalkohol, 3,4-Dimethoxy-benzylalkohol, 3-Ethoxy-4-hydroxy-benzylalkohol, 3,5-Dimethyl-4-hydroxy-benzylalkohol, 3,4-Dimethoxy-5-hydroxy-benzylalkohol, 3,4,5-Trimethoxy-benzylalkohol, 2,4,6-Trihydroxy-benzylalkohol, 3,4,5-Trihydroxy-benzylalkohol, 2,3,4-Trihydroxy-benzylalkohol, 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-benzylalkohol, 2-Nitro-benzylalkohol, 3-Nitro-benzylalkohol, 4-Nitro-benzylalkohol, 2-Amino-benzylalkohol, 3-Amino-benzylalkohol, 3-Amino-4-methyl-benzylalkohol, 3,5-Diamino-benzylalkohol, 4-Amino-benzylalkohol, 4-Dimethylamino-benzylalkohol, 4-Diethylamino-2-hydroxy-benzylalkohol, 4-Diethylamino-3-methoxy-benzylalkohol, 4-Dimethylamino-2-methoxy-benzylalkohol, 4-Dibutyl-amino-benzylalkohol, 3-Methoxy-4-(1-pyrrolidinyl)-benzylalkohol, (4-Methoxy-naphtalin-1-yl)-methanol, (4-Dimethylamino-naphtalin-1-yl)-methanol, 2-(Hydroxymethyl)-1-naphtol, 1-Naphtalin-methanol, 2-Naphtalin-methanol, (2-Methoxy-naphtalin-1-yl)-methanol, 4-Hydroxymethyl-naphtalin-1-ol, 4'-Hydroxymethyl-biphenyl-4-ol, (4-Hydroxymethylphenyl)-methanol, 4-(3-Hydroxy-propenyl)-2-methoxy-phenol, 4-(3-Hydroxy-propenyl)-2,6-dimethoxy-phenol, 3-(4-Dimethylamino-phenyl)-prop-2-en-1-ol, 5-(4-(Diethylamino-phenyl)-penta-2,4-dien-1-ol, Thiophen-2-yl-methanol, (5-Hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-methanol, Thiophen-3-yl-methanol, (1H-Pyrrol-2-yl)-methanol, (1-Methyl-1H-pyrrol-2-yl)-methanol, 5-Methyl-furan-2-yl)-methanol, (1H-Indol-3-yl)-methanol,

und (6-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-methanol.

Die Verwendung des Alkohols anstelle der korrespondierenden Carbonylverbindung gemäß der vorliegenden Erfindung ermöglicht in Gegenwart einer Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum unter Zusatz eines Oxidations-Enzyms eine schnelle und intensive Färbung der Fasern, insbesondere Keratinfasern. Unter "Oxidations-Enzym" wird hierbei ein Enzym verstanden, das die Oxidation des Alkohols zu einem Aldehyd oder Keton zu katalysieren vermag. Als Beispiele für derartige Enzyme -ohne diese hierauf zu beschränken- können genannt werden: Alkoholdehydrogenasen (E.C. Classification 1.1.1.-), Alkoholoxidasen (E.C. Classification 1.1.2.- und 1.1.3.- und 1.1.99.-), Flavinoxidasen (E.C. Classification 1.2.-), Laccasen (E.C. Classification 1.4.-), Peroxidasen (E.C. Classification 1.11.1.-), Hydroxylasen und Monooxygenasen (E.C. Classification 1.13.12.- und 1.13.99.-).

Das Enzym wird vorzugsweise in einer Menge von 5-100 Units pro Millimol Substrat (Alkohol) eingesetzt. Ein Unit an Enzymaktivität bedeutet hierbei die Menge an Enzym, die für die Katalyse der Oxidation 1 Mikromoles an Alkohol pro Minute erforderlich ist.

Unter "Verbindungen mit nucleophilem Reaktionszentrum" werden Verbindungen verstanden, die durch Reaktion mit dem elektrophilen Carbonyl-Kohlenstoff des Aldehydes oder Ketones ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoff- oder Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen bilden können. Geeignete Verbindungen mit nucleophilem Reaktionszentrum gemäß der vorliegenden Erfindung sind beispielsweise primäre oder sekundäre aliphatische oder aromatische Amine, stickstoffhaltige

Heterozyklen, Aminosäuren, Oligopeptide mit 2 bis 9 Aminosäuregruppen, aromatische Hydroxyverbindungen und CH-aktive Verbindungen.

Geeignete Verbindungen mit primärer oder sekundärer Aminogruppe sind z. B. primäre aromatische Amine wie N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin, N,N-Diethyl-p-phenylendiamin, N-(2-Hydroxyethyl)-N-ethyl-p-phenylendiamin, N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-p-phenylendiamin, N-(2-Methoxyethyl)-p-phenylendiamin, 2,3-Dichlor-p-phenylendiamin, 2,4-Dichlor-p-phenylendiamin, 2, 5-Dichlor-p-phenylendiamin, 2-Chlor-p-phenylendiamin, 2,5-Dihydroxy-4-morpholinoanilin-dihydrobromid, 2-Aminophenol, 3-Aminophenol, 4-Aminophenol, 2-Aminomethyl-4-aminophenol, 2-Hydroxymethyl-4-aminophenol, o-Phenylendiamin, m-Phenylendiamin, p-Phenylendiamin, o-Toluyldiamin, m-Toluyldiamin, 2,5-Diaminotoluol, 2,5-Diaminophenol, 2,5-Diaminophenethol, 4-Amino-3-methylphenol, 2,4-Diaminophenoxyethanol 2-(2,5-Diaminophenyl)-ethanol, 2-(2,5-Diaminophenoxy)-ethanol, 4-Methylaminoanilin, 3-Amino-(2'-hydroxyethyloxy)anilin, 3,4-Methylendiaminoanilin, 3,4-Methylendioxyanilin, 3-Amino-2,4-dichlor-phenol, 4-Methylamino-phenol, 2-Methyl-5-amino-phenol, 3-Methyl-4-amino-phenol, 2-Methyl-5-(2-hydroxyethylamino)-phenol, 6-Methyl-3-amino-2-chlor-phenol, 2-Methyl-5-amino-4-chlor-phenol, 5-(2-Hydroxyethylamino)-4-methoxy-2-methyl-phenol, 1,3-Diamino-2,4-dimethoxybenzol, 2-Aminobenzoessäure, 3-Aminobenzoessäure, 4-Aminobenzoessäure, 2,3-Diaminobenzoessäure, 2,4-Diaminobenzoessäure, 2,5-Diaminobenzoessäure, 3,4-Diaminobenzoessäure, 3,5-Diaminobenzoessäure, 4-Aminosalicylsäure, 5-Aminosalicylsäure, 3-Amino-4-hydroxy-benzoessäure, 4-Amino-3-hydroxy-benzoessäure, 2-Aminobenzolsulfonsäure, 3-Aminobenzolsulfonsäure, 4-Aminobenzolsulfonsäure, 3-Amino-4-hydroxybenzolsulfonsäure,

4-Amino-3-hydroxynaphthalin-1-sulfonsäure, 6-Amino-7-hydroxynaphthalin-2-sulfonsäure, 7-Amino-4-hydroxynaphthalin-2-sulfonsäure, 4-Amino-5-hydroxynaphthalin-2,7-disulfonsäure, 3-Amino-2-naphthoesäure, 3-Aminophthalsäure, 5-Aminoisophthalsäure, 1,3,5-Triaminobenzol, 1,2,4-Triaminobenzol, 1,2,4,5-Tetraaminobenzol, 2,4,5-Triaminophenol, Pentaaminobenzol, Hexaminobenzol, 2,4,6-Triaminoresorcin, 4,5-Diaminobrenzcatechin, 4,6-Diaminopyrogallol, 3,5-Diamino-4-hydroxybrenzcatechin, aromatische Aniline bzw. Phenole mit einem weiteren aromatischen Rest, wie beispielsweise 4,4'-Diaminostilben, 4,4'-Diaminostilben-2,2'-disulfonsäuremono-Na-Salz oder 4,4'-Diaminostilben-2,2'-disulfonsäuredi-Na-Salz, 4,4'-Diaminodiphenylmethan, 4,4'-Diaminodiphenylsulfid, 4,4'-Diaminodiphenylsulfoxid, 4,4'-Diaminodiphenylamin, 4,4'-Diaminodiphenylamin-2-sulfonsäure, 4,4'-Diaminobenzophenon, 4,4'-Diaminobenzophenondiphenylether, 3,3',4,4'-Tetraaminodiphenyl, 3,3',4,4'-Tetraamino-benzophenon, 1,3-Bis-(2,4-diaminophenoxy)-propan, 1,8-Bis-(2,5-diaminophenoxy)-3,6-dioxaoctan, 1,3-Bis-(4-aminophenylamino)-propan, 1,3-Bis-(4-aminophenylamino)-2-propanol, 1,3-Bis-[N-(4-aminophenyl)-2-hydroxyethylamino]-2-propanol, N,N-Bis-[2-(4-aminophenoxy)-ethyl]-methyldiamin und N-Phenyl-1,4-phenyldiamin.

Geeignete stickstoffhaltige heterozyklische Verbindungen sind z. B. 2-Aminopyridin, 3-Aminopyridin, 4-Aminopyridin, 2-Amino-3-hydroxypyridin, 2,6-Diaminopyridin, 2,5-Diaminopyridin, 2,3-Diaminopyridin, 2-Dimethylamino-5-aminopyridin, 2-Methylamino-3-amino-6-methoxypyridin, 2,3-Diamino-6-methoxypyridin, 2,6-Dimethoxy-3,5-diaminopyridin, 2,4,5-Triaminopyridin, 2,6-Dihydroxy-3,4-dimethylpyridin, 2,4-Dihydroxy-5,6-diamino-pyrimidin, 4,5-Triamino-pyrimidin, 4-Hydroxy-2,5,6-triaminopyrimidin, 2-Hydroxy-4,5,6-triamino-pyrimidin, 2,4,5,6-Tetraamino-



pyrimidin, 2-Methylamino-4,5,6-triamino-pyrimidin, 2,4-Diamino-pyrimidin, 4,5-Diamino-pyrimidin, 2-Amino-4-methoxy-6-methyl-pyrimidin, 3,5-Diaminopyrazol, 3,5-Diamino-1,2,4-triazol, 3-Aminopyrazol, 3-Amino-5-hydroxypyrazol, 2-Aminochinolin, 3-Aminochinolin, 8-Aminochinolin, 4-Amino-chinaldin, 2-Aminonicotinsäure, 6-Aminonicotinsäure, 5-Amino-isochinolin, 5-Aminoindazol, 6-Aminoindazol, 5-Aminobenzimidazol, 7-Aminobenzimidazol, 7-Amino-benzothiazol, 5-Amino-benzothiazol, 2,5-Dihydroxy-4-morpholinoanilin sowie Indol- und Indolinderivaten, wie 4-Aminoindol, 5-Aminoindol, 6-Aminoindol, 7-Aminoindol, 5,6-Dihydroxy-indol, 5,6-Dihydroxyindolin und 4-Hydroxyindolin.

Die vorgenannten Amine und heterozyklischen Verbindungen können sowohl in freier Form als auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze, z. B. als Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure oder Schwefelsäure, eingesetzt werden.

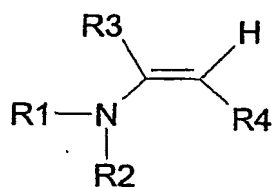
Als Aminosäuren kommen alle natürlich vorkommenden und synthetischen Aminosäuren in Frage, insbesondere Arginin, Histidin, Tyrosin, Phenylalanin, Dihydroxyphenylalanin, Ornithin, Lysin und Tryptophan.

Als Oligopeptide können alle natürlich vorkommenden oder synthetischen Oligopeptide, sowie die in Polypepid- oder Proteinhydrolysaten enthaltenen Oligopeptide eingesetzt werden, sofern sie über eine für die Anwendung in den erfindungsgemäßen Färbemitteln ausreichende Wasserlöslichkeit verfügen. Als Beispiele sind z. B. Glutathion oder die in den Hydrolysaten von Kollagen, Keratin, Casein, Elastin, Sojaprotein, Weizengluten oder Mandelprotein enthaltenen Oligopeptide zu nennen.

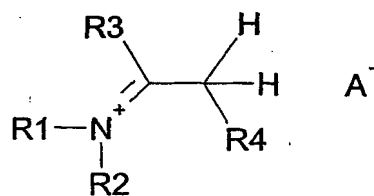
Bevorzugt ist hierbei die gemeinsame Verwendung der Oligopeptide mit Verbindungen mit primärer oder sekundärer Aminogruppe oder mit aromatischen Hydroxyverbindungen.

Geeignete aromatische Hydroxyverbindungen sind z. B. 2-Methylresorcin, 4-Methylresorcin, 5-Methylresorcin, 2,5-Dimethylresorcin, Resorcin, 3-Methoxyphenol, Brenzkatechin, Hydrochinon, Pyrogallol, Phloroglucin, Hydroxyhydrochinon, 2-Methoxyphenol, 3-Methoxyphenol, 4-Methoxyphenol, 3-Dimethylaminophenol, 2-(2-Hydroxyethyl)-phenol, 3,4-Methylendioxyphenol, 2,4-Dihydroxybenzoesäure, 3,4-Dihydroxybenzoesäure, 2,4-Dihydroxy-phenylelessigsäure, 3,4-Dihydroxy-phenylelessigsäure, Gallussäure, 2,4,6-Trihydroxybenzoesäure, 2,4,6-Trihydroxy-acetophenon, 2-Chlorresorcin, 4-Chlorresorcin, 1-Naphthol, 1,5-Dihydroxynaphthalin, 2,3-Dihydroxy-naphthalin, 2,7-Dihydroxynaphthalin, 4-hydroxy-2-naphthalinsulfonsäure und 3,6-Dihydroxy-2,7-naphthalinsulfonsäure.

Als geeignete CH-aktive Verbindungen können beispielsweise genannt werden: 1,2,3,5-Tetramethyl-3H-indoliumjodid, 1,2,3,5-Tetramethyl-3H-indoliummethosulfat, 2,3-dimethyl-benzothiazoliumjodid, 2,3-Dimethyl-benzothiazolium-p-toluolsulfonat, Rhodanin, Rhodanin-3-essigsäure, 1-Ethyl-2-chinaldiniumjodid, 1-Methyl-2-chinaldiniumjodid, Barbitursäure, Thiobarbitursäure, 1,3-Dimethyl-thiobarbitursäure, 1,3-Diethyl-thiobarbitursäure, Oxindol, 3-Indoxylacetat, Cumaranon, 1-Methyl-3-phenyl-2-pyrazolinon und Enamine der Formel (II) oder deren Salze der Formel (IIa),



(II)

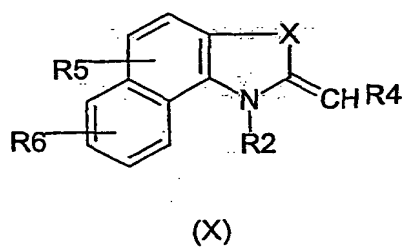
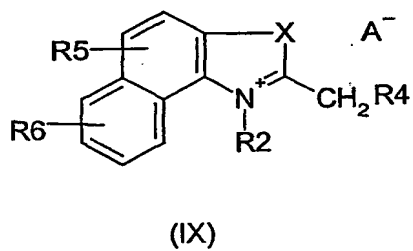
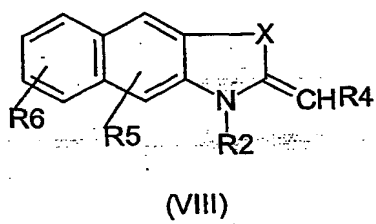
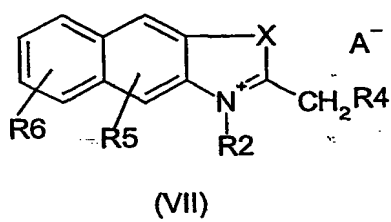
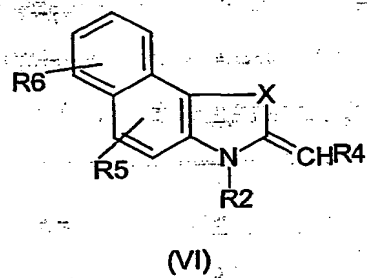
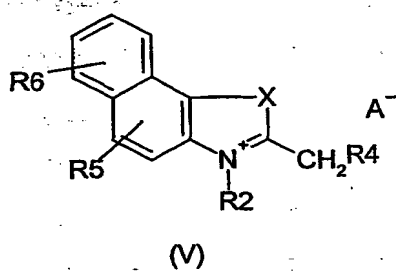
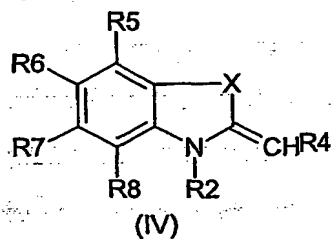
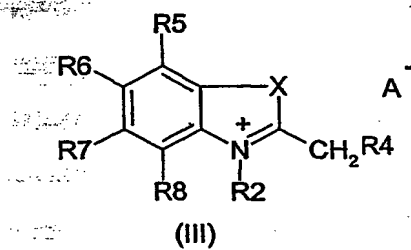


(IIa)

wobei gilt: **R1** gleich einem ein- oder mehrkernigen aromatischen Rest, insbesondere einem 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen Arylrest (vorzugsweise einem Phenylrest), der gegebenenfalls mit einer C1- bis C4-Alkylgruppe, einer C1- bis C4-Hydroxyalkylgruppe, einer Hydroxygruppe, einer Methoxygruppe, einer Dialkylaminogruppe oder einer Halogengruppe (F, Cl, Br, J) substituiert ist; einem 5-gliedrigen oder 6-gliedrigen Heterozyklus (vorzugsweise einem Pyridylrest oder Naphthylrest), der gegebenenfalls mit einer C1- bis C4-Alkylgruppe, einer C1- bis C4-Hydroxyalkylgruppe, einer Hydroxygruppe, einer Methoxygruppe, einer Dialkylaminogruppe oder einer Halogengruppe (F, Cl, Br, J) substituiert ist; **R2** gleich einer geradkettigen oder verzweigten C1- bis C8-Alkylgruppe, einer geradkettigen oder verzweigten C1- bis C8-Hydroxyalkylgruppe oder einer C1- bis C8-Alkoxyalkylgruppe, wobei jeweils zwischen den C-Atomen der Alkylkette Sauerstoffatome sitzen können; **R3** gleich einer geradkettigen oder verzweigten C1- bis C8-Alkylgruppe, einer C1- bis C8-Alkoxyalkylgruppe, einer geradkettigen oder verzweigten C1- bis C8-Alkylengruppe, einer C1- bis C8-Alkoxyalkylengruppe, einem Sauerstoffatom, einem Schwefelatom, einer -NH-Gruppe oder einer -NR-Gruppe, mit R gleich einer Alkylgruppe, einer Alkoxyalkylgruppe, einer Hydroxyalkylgruppe oder Wasserstoff; wobei die Reste **R1** und **R3** gemeinsam mit dem Stickstoffatom und dem Kohlenstoffatom der Enamingrundstruktur eine zyklische Verbindung bilden können, und **R4** gleich Wasserstoff, einer geradkettigen C1- bis C4-Alkylgruppe oder einer verzweigten C1- bis C4-Alkylgruppe; **A** gleich dem Anion einer organischen oder anorganischen Säure ist.

Besonders bevorzugte Verbindungen mit nucleophilem Reaktionszentrum sind die folgenden Enamine der Formeln (III) bis (X), in denen **X** gleich einem

mit zwei C1- bis C4-Alkylgruppen, welche gleich oder verschieden sein können, (insbesondere 2 Methylgruppen) substituierten C-Atom, einem mit einer C1- bis C4-Alkylgruppe und einer Hydroxygruppe substituierten C-Atom, einem Schwefelatom, einem alkylierten Stickstoffatom, einem nichtalkylierten Stickstoffatom oder einem Sauerstoffatom ist; und **R2** gleich einer geradkettigen oder verzweigten C1- bis C8-Alkylgruppe, einer geradkettigen oder verzweigten C1- bis C8-Hydroxyalkylgruppe, oder einer C1- bis C8-Alkoxyalkylgruppe ist, wobei jeweils zwischen den C-Atomen der Alkylkette Sauerstoffatome sitzen können; **R4** gleich Wasserstoff, einer geradkettigen C1- bis C4-Alkylgruppe oder einer verzweigten C1- bis C4-Alkylgruppe ist; **R5**, **R6**, **R7** und **R8** unabhängig voneinander gleich Wasserstoff, einer geradkettigen oder verzweigten C1- bis C4-Alkylgruppe, einer geradkettigen oder verzweigten C1- bis C4-Hydroxyalkylgruppe, einer Hydroxygruppe, einer Methoxygruppe, einer Aminogruppe, einer Mono(C1-C4)alkylaminogruppe, einer Di(C1-C4)-alkylaminogruppe, einer Benzylgruppe oder einem Halogenatom (F, Cl, Br, J) sind; und **A<sup>-</sup>** gleich Chlorid, Bromid, Jodid, Sulfat, Hydrogensulfat, Toluolsulfonat, Benzolsulfonat, Monomethylsulfat, Hexafluorphosphat, Hexafluorantimonat, Tetrafluorborat, Tetraphenylborat, Formiat, Acetat oder Propionat ist (wobei das Chloridion, das Tetrafluoroboration, das Acetation und das Hydrogensulfation besonders bevorzugt sind).



Die folgenden Verbindungen mit nucleophilem Reaktionszentrum sind bevorzugt: 1,3,3-Trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1,3,3,4-Tetramethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1,3,3,5-Tetramethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1,3,3,6-Tetramethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1,3,3,7-Tetramethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1,3,3,6,7-Pentamethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1,3,3,5,7-Pentamethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1,3,3,4,7-Pentamethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Chloro-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Fluoro-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Isopropyl-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Amino-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Nitro-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-N-acetylamino-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 6-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Methoxy-6-nitro-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Methoxy-6-N-acetylamino-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Methoxy-6-amino-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5,6-Methylenedioxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5,6-Dihydroxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5,6-Dimethoxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 4,5-Dihydroxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5,7-Dihydroxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Amino-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-

indolin sowie dessen Salze, 5-Amino-7-hydroxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Hydroxy-7-amino-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 5-Hydroxy-7-N-acetylamino-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1-Methyl-3-spiro-cyclopropyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1-Methyl-3-spiro-cyclohexyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1-Methyl-3-spiro-cyclohexyl-5-hydroxy-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1-Methyl-3-spirocyclohexyl-5-methoxy-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1-(2'-Hydroxyethyl)-3,3-dimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salze, 1,3,3-Trimethyl-2-methylen-3H-benz[e]indol sowie dessen Salze und N-Ethyl-2-methylen-benzthiazol sowie dessen Salze; wobei das 5-Nitro-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin, 5-Methoxy-6-nitro-1,2,3,3-tetramethyl-3H-indolium-chlorid, 5-N-acetylamino-1,2,3,3-tetramethyl-3H-indolium-acetat, 1,3,3-Trimethyl-2-methylen-indolin, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium-chlorid, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium-bromid, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium-jodid, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium-sulfat, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium-hydrogensulfat, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium-methylsulfat, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium-hexafluorophosphat, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium-hexafluoro-antimonat, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium-tetrafluoroborat, 1,2,3,3,5-Pentamethyl-3H-indolium-jodid, 1,2,3,3,7-Pentamethyl-3H-indolium-tetrafluoroborat, 1,2,3,3,6,7-Hexamethyl-3H-indolium-tetrafluoroborat, 1,2,3,3,5,7-Hexamethyl-3H-indolium-tetrafluoroborat, 1,2,3,3,4,7-Hexamethyl-3H-indolium-tetrafluoroborat, 5-Chloro-1,2,3,3-tetramethyl-3H-indolium-jodid, 5-Fluoro-1,2,3,3-tetramethyl-3H-indolium-jodid, 5-Isopropyl-1,2,3,3-tetramethyl-3H-indolium-jodid, 5-Methoxy-1,2,3,3-tetramethyl-3H-indolium-jodid, 5-Hydroxy-1,2,3,3-tetramethyl-3H-indolium-jodid, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-benz[e]indolium-chlorid, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-benz[e]indolium-bromid,

1,2,3,3-Tetramethyl-3H-benz[e]indolium-jodid, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-benz[e]indolium-sulfat, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-benz[e]indolium-hexafluorophosphat, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-benz[e]indolium-methylsulfat, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-benz[e]indolium-hexafluorantimonat, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-benz[e]indolium-tetrafluorborat, 1,2-Dimethyl-benzthiazolium-jodid, 5-Methoxy-6-N-acetylamino-1,2,3,3-tetramethyl-3H-indolium-acetat, 5-Hydroxy-6-N-acetylamino-1,2,3,3-tetramethyl-3H-indolium-acetat und N-Ethyl-2-methyl-benzthiazolium-jodid besonders bevorzugt sind.

Der Alkohol und die Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum werden jeweils in einer Gesamtmenge von etwa 0,05 to 25 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,2 to 15 Gewichtsprozent (bezogen auf das gebrauchsfertige Mittel) eingesetzt.

Wie vorstehend bereits erwähnt wurde, können gemäß der vorliegenden Erfindung als Oxidations-Enzym Alkoholdehydrogenasen, Alcohol-oxidasen, verschiedene Flavinoxidasen, Laccasen, Peroxidasen, oder ähnliche Enzyme eingesetzt werden. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird als Oxidations-Enzym eine Alkoholdehydrogenase eingesetzt, wobei die Oxidation in Gegenwart eines geeigneten Cofaktors, wie zum Beispiel dem Nicotinamid-Cofactor, durchgeführt wird.

Als "Nicotinamid-Cofactor" kann zum Beispiel  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{NADP}^+$ , und eine Vielzahl von Derivativen, welche die enzymatische Oxidation von Alcohol zum Aldehyd günstig beeinflussen eingesetzt werden. Derartige Cofaktoren und deren Derivate sind in der Fachwelt bekannt. Diese



Cofaktoren können in einer annähernd äquimolaren Mengen zum Alkohol eingesetzt werden, oder der Cofaktor wird –falls gewünscht– zurückgewonnen. Eine Vielzahl von Verfahren zur Wiedergewinnung des Cofaktors ist aus dem Stand der Technik bekannt, wobei jede dieser bekannten Methoden bei der vorliegenden Erfindung angewendet werden kann. Geeignete Methoden zur Wiedergewinnung des Cofaktors werden beispielsweise in G. L. Lemiére, J. A. Lepoivre, und F. C. Alderweireldt, *Tetrahedron Letters*, **26**, 4257 (1985); in "Enzymes as Catalysts for Organic Synthesis," pp. 19-34, M. Schneider, Ed., Reidel Dordrecht, 1986; Z. Shaked und G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 7104-5 (1980); J. B. Jones und T. Takamura, *Can. J. Chem.* **62**, 77 (1984), beschrieben. In *Preparative Biotransformations* (S.M. Roberts, editor), Chapter 3, pages 3.1.1-3.1.6, John Wiley & Sons, Chichester, U.K. (1997) wird ein Wiedergewinnungsverfahren beschrieben, bei dem Flavinmononucleotide (FMN) verwendet werden, die Elektronen auf den als endgültiges Oxidationsmittel fungierenden Sauerstoff übertragen. Bei dieser Methode werden etwa 0,0005 bis 0,05 Mol NAD<sup>+</sup> oder NADP<sup>+</sup> pro Mol des zu oxidierenden Diols verwendet, was einen Wiedergewinnungsfaktor für den Cofaktor von etwa 20 bis 2000 bedeutet.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird als Oxidations-Enzym Flavinoxidase eingesetzt, die die Oxidation des Alkohols zum Aldehyd unter Verwendung von molekularem Sauerstoff als Oxidans katalysiert. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Galactoseoxidase als Oxidations-Enzym. Ebenfalls besonders bevorzugt ist die Verwendung von Vanillylalkoholoxidase als Oxidations-Enzym. Die Verwendung eines Derivates der Galactoseoxidase oder der Vanillylalkoholoxidase ist ebenfalls besonders

bevorzugt. Unter "Derivat" ist hierbei eine Enzymvariante zu verstehen, die durch eine Mutagenese des ursprünglichen Enzyms mittels bekannter Verfahren erhalten wird. Beispiele für eine derartige Mutagenese sind gezielte Evolution, DNA-Shuffling, Molecular-breeding, Gen-Rearrangement und Recombination, Zufallsmutation, Punktmutation, Gene-site-saturation Mutagenese, usw.. Derartige Verfahren sind aus dem Stand der Technik bekannt, beispielsweise der US-PS 5 605 793, US -PS 5 811 238, US-PS 5 830 721, US-PS 5 837 458, US-PS 5 965 408, US-PS 5 958 672 und US-PS 6 001 574. Gene-encoding Derivate können -falls gewünscht- durch Einfügen von bevorzugten Codonen geplant und/oder hergestellt werden.

Zur Optimierung des Farbergebnisses sowie zur Erzeugung von speziellen Farbeffekten können dem erfindungsgemäßen Färbemittel weiterhin Verbindungen aus der Gruppe der direktziehenden Farbstoffe, beispielsweise aromatische Nitrofarbstoffe, Azofarbstoffe, Anthrachinon-Farbstoffe oder Triphenylmethan-Farbstoffe, alleine oder im Gemisch miteinander zugesetzt werden.

Beispiele für Nitrofarbstoffe sind Pikraminsäure, 4-(2',3'-Dihydroxypropyl)-amino-3-nitro-trifluor-methylbenzol, 4,N-Ethyl-N-(2'-hydroxyethyl)-amino-1-(2'-hydroxyethyl)-amino-2-nitro-benzol, 2-Chlor-6-ethylamino-4-nitrophenol, 1-Hydroxy-2- $\beta$ -hydroxyethylamino-4,6-dinitrobenzol, 4-(2'-Hydroxyethyl)-amino-3-nitro-chlorbenzol, 2-Amino-6-chlor-4-nitrophenol und 4-(2'-Hydroxyethyl)-amino-3-nitro-methylbenzol.

Beispiele für Azofarbstoffe sind 1-(2'-Methoxyphenylazo)-2-hydroxy-7-trimethyl-ammonium-naphthalin (Basic Red 76), 4-(4'-Sulfo-1-phenylazo)-1-(4"-sulfophenyl)-3-carboxy-5-hydroxypyrazolon (Acid Yellow 23), 4-

Amino-4'-Bis[2"-hydroxyethyl]-amino-azobenzol (Disperse Black 9) und 1-(4'-Aminophenylazo)-2-hydroxy-7-trimethyl-ammonium-naphthalin (Basic Braun 16).

Beispiele für Anthrachinon-Farbstoffe sind 1-Methylamino-4-(2'-hydroxyethyl)amino-anthrachinon (Disperse Blue 3), 1-Amino-4-hydroxy-anthrachinon (Disperse Red 15), 2-Methoxy-1,4-diamino-anthrachinon (Disperse Red 11), 1,4-Diamino-anthrachinon (Disperse Violet 1), 1-Amino-4-methylamino-anthrachinon (Disperse Violet 4), 1,4-Bis(2',3'-Dihydroxypropyl)amino-anthrachinon, 1-Methylamino-4-(amino-n-propyltrimethyl-ammonium)-anthrachinon (Basic Blue 22), 1,4-Bis-(2-Hydroxyethyl)amino-5,8-dihydroxy-anthrachinon (Disperse Blue 7) und 1-Methylamino-4-aminopropylamino-anthrachinon (HC-Blue 8).

Beispiele für Triphenylmethan-Farbstoffe sind [4-[[4-Diethylamino]phenyl]-[4-(ethylamino)-1-naphthalinyl]methylen]-2,5-cyclohexadien-1-yliden]-N-ethyl-ethanamin (Basic Blue 7) und 4',4',4"-Triamino-3-methyltriphenyl-carbeniumchlorid (Basic Violet 14, Fuchsin AN).

Die Menge der zugesetzten direktziehenden Farbstoffe beträgt vorzugsweise 0,01 bis 5 Gewichtsprozent, insbesondere 0,1 und 4 Gewichtsprozent.

Das erfindungsgemäße Mittel stellt eine Mischung der Komponenten mit den für solche Zubereitungen üblichen Zusätzen dar.

Übliche kosmetische Zusätze sind zum Beispiel Lösungsmittel wie Wasser; niedere aliphatische einwertige oder mehrwertige Alkohole, deren Ester und Ether, beispielsweise Alkanole, insbesondere mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylkette, wie Ethanol, n-Propanol oder

Isopropanol, Butanol, Isobutanol; zwei- oder dreiwertige Alkohole, insbesondere solche mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Ethylenglycol, Propylenglycol, 1,3-Propandiol, 1,4-Butandiol, 1,5-Pentandiol, 1,6-Hexandiol, 1,2,6-Hexantriol, Glycerin, Diethylenglycol, Dipropylenglycol, Polyalkylenglycole, wie Triethylenglycol, Polyethylenglycol, Tripropylenglycol und Polypropylenglycol; niedere Alkylether von mehrwertigen Alkoholen, wie Ethylenglycol-monomethylether, Ethylenglycol-monoethylether, Ethylenglycol-monopropylether oder Ethylenglycol-monobutylether, Diethylenglycol-monomethylether oder Diethylenglycol-monoethylether, Triethylenglycol-monomethylether oder Triethylenglycol-monoethylether; Ketone und Ketoalkohole, insbesondere solche mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen im Molekül, beispielsweise Aceton, Methylethylketon, Diethylketon, Methylisobutylketon, Methylphenylketon, Cyclopentanon, Cyclohexanon und Diacetonalkohol; Ether wie Dibutylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Diisopropylether; Ester wie Ethylformiat, Methylformiat, Methylacetat, Ethylacetat, Propylacetat, Butylacetat, Phenylacetat, Ethylenglycolmonoethyletheracetat oder Essigsäurehydroxyethylester; Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder N-Methyl-pyrrolidon; sowie Hamstoff, Tetramethylhamstoff und Thiodiglycol; weiterhin Netzmittel oder Emulgatoren aus den Klassen der anionischen, kationischen, amphoteren, nichtionogenen oder zwitterionischen oberflächenaktiven Substanzen, wie zum Beispiel Fettalkoholsulfate, Alkylsulfonate, Alkylbenzolsulfonate, Alkyltrimethylammoniumsalze, Alkylbetaine,  $\alpha$ -Olefin sulfonate, oxethylierte Fettalkohole, oxethylierte Nonylphenole, Fettsäurealkanolamine, oxethylierte Fettsäureester, Fettalkoholpolyglycolethersulfate, Alkylpolyglucoside; Verdickungsmittel wie höhere Fettalkohole, Stärke, Cellulosederivate, Vaseline, Paraffinöl, Fettsäuren

und andere Fettkomponenten in emulgierter Form; wasserlösliche polymere Verdickungsmittel, beispielsweise natürliche Gummen, Guargummi, Xanthangummi, Johannisbrotkernmehl, Pektin, Dextran, Agar-Agar, Amylose, Amylopektin, Dextrine, Tone oder vollsynthetische Hydrokolloide wie Polyvinylalkohol; außerdem Pflegestoffe wie Lanolinderivate, Cholesterin, Pantothersäure, wasserlösliche kationische Polymere, Proteinderivate, Provitamine, Vitamine, Pflanzenextrakte, Zucker und Betain; Hilfsstoffe wie Elektrolyte, Antioxidantien, Fettamide, Sequestrierungsmittel, filmbildende Agentien und Konservierungsmittel.

Die erwähnten Bestandteile werden in den für solche Zwecke üblichen Mengen verwendet, zum Beispiel die Netzmittel und Emulgatoren in Konzentrationen von etwa 0,5 bis 30 Gewichtsprozent, die Verdicker in einer Menge von etwa 0,1 bis 25 Gewichtsprozent und die Pflegestoffe in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent.

Normalerweise müssen die einzelnen Bestandteile des erfindungsgemäßen Färbemittels voneinander getrennt gelagert werden und werden unmittelbar vor der Anwendung miteinander vermischt. Die erfindungsgemäßen Mittel können in verschiedener Weise konfektioniert sein. So können die Mittel beispielsweise in Form eines 2-Komponenten-Kits vorliegen, welcher aus einer die Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum, den Alkohol sowie gegebenenfalls den Nicotinamid-Cofaktor und/oder den Puffer enthaltenden Komponente (A) und einer das Oxidations-Enzym sowie gegebenenfalls den Nicotinamid-Cofaktor und/oder den Puffer enthaltenden Komponente (B) besteht. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform besteht der 2-Komponenten-Kit aus einer die Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum, den

Alkohol und das Oxidations-Enzym sowie gegebenenfalls den Nicotinamid-Cofaktor und/oder den Puffer enthaltenden Komponente (A) und einer den Alkohol sowie gegebenenfalls den Nicotinamid-Cofaktor und/oder den Puffer enthaltenden Komponente (B). Vorzugsweise sind die Komponenten (A) und/oder (B) wasserfrei (das heißt enthalten nicht mehr als 1 Gewichtsprozent Wasser) und werden erst vor der Anwendung mit Wasser (welches zusätzlich übliche kosmetische Zusatzstoffe enthalten kann) vermischt.

Die Bestandteile des erfindungsgemäßen Färbemittels (das heißt der Alkohol, die Verbindung mit nucleophilem Kohlenstoff und das Oxidations-Enzym sowie gegebenenfalls der Nicotinamid-Cofaktor und/oder der Puffer) können auch gemeinsam abgepackt sein sofern sie wasserfrei sind (das heißt nicht mehr als 1 Gewichtsprozent Wasser enthalten) und werden erst vor der Anwendung mit Wasser (welches zusätzlich übliche kosmetische Zusatzstoffe enthalten kann) vermischt.

Es ist ebenfalls möglich den Cofaktor und/oder den Puffer separat abzapacken und vor der Anwendung mit den übrigen Komponenten des Mittels zu vermischen (3- oder 4-Komponenten-kit).

Die Färbung von Keratinfasern erfolgt üblicherweise in wässrigem Medium. Als "wässriges Medium" werden Mischungen angesehen, welche mindestens etwa 60% by weight water, more preferably at least about 70% by weight water.

Der pH-Wert des gebrauchsfertigen Färbemittels beträgt etwa 2 bis 12, vorzugsweise etwa 4 bis 10, und insbesondere etwa 6 bis 9.

Die einzelnen Komponenten werden vor der Anwendung miteinander vermischt und das so erhaltene gebrauchsfertige Mittel wird sodann auf die zu färbenden Keratinfasern aufgetragen, wobei gegebenenfalls Wasser oder eine wässrige Zubereitung, enthaltend übliche kosmetische Zusatzstoffe, hinzugefügt wird. Die Mischung wird auf der Faser, beispielsweise Haaren, etwa 10 bis 45 Minuten, vorzugsweise etwa 30 bis 40 Minuten, bei etwa 10 bis 70 °C, vorzugsweise bei etwa 15 bis 50 °C, auf der Faser belassen, sodann wird die Faser mit Wasser ausgespült und getrocknet.

Das erfindungsgemässe Färbemittel/Färbeverfahren ermöglicht (insbesondere auf Haar) Färbungen mit hervorragenden Echtheitseigenschaften, insbesondere bezüglich Licht-, Wasch- und Reibungsbeständigkeit.

Die nachfolgenden Beispiele sollen den Gegenstand näher erläutern, ohne ihn auf diese Beispiele zu beschränken.

## **B e i s p i e l e**

**Beispiele 1 bis 8:** Verwendung von Galactoseoxidase zur Haarfärbung in Gegenwart von 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium hydrogensulfat und substituierten Benzylalkoholen

Galactoseoxidase (als lyophilisiertes Pulver), der entsprechende substituierte Benzylalkohol gemäß Tabelle 1 sowie 1,2,3,3-Tetramethyl-

3H-indolium hydrogensulfat werden in einem Zentrifugierröhrchen mit 50 ml Volumen miteinander vermischt, wobei die Mischung der vorgenannten Komponenten mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von etwa 30 ml aufgefüllt wird.

Das Haar wurde mit den Färbelösungen gemäß Tabelle 1 40 Minuten lang bei 37 °C behandelt. Während bei den Beispielen 1 bis 4 das Enzym (Galactoseoxidase) enthalten war; fehlte es bei den Beispielen 5 bis 8 (= Kontrollgruppe). Anschliessend wurde das Haar mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Färbeergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.



Tabelle 1

Beispiel Nr.	Alcohol (250 mmol/l Stamm- lösung in DMSO)	Galactose - oxidase	1,2,3,3- Tetramethyl- 3H-indolium hydrogen- sulfat	Kalium- phosphat- Puffer (250 mmol/l Stammlsg.)	H <sub>2</sub> O
1	Vanillyl- alkohol: 1,2 ml (Endkonz.: 10 mmol/l)	30 mg (200 Units)	80 mg (Endkonz.: 10 mmol/l)	6 ml (Endkonz.: 100 mmol/l)	22,8 ml
2	Isovanillyl- alkohol: 1,2 ml (Endkonz.: 10 mmol/l)	30 mg (200 Units)	80 mg (Endkonz.: 10 mmol/l)	6 ml (Endkonz.: 100 mmol/l)	22,8 ml
3	p-hydroxy- benzyl- alkohol: 1,2 ml (Endkonz.: 10 mmol/l)	30 mg (200 Units)	80 mg (Endkonz.: 10 mmol/l)	6 ml (Endkonz.: 100 mmol/l)	22,8 ml
4	p-amino- benzyl- alkohol: 1,2 ml (Endkonz.: 10 mmol/l)	30 mg (200 Units)	80 mg (Endkonz.: 10 mmol/l)	6 ml (Endkonz.: 100 mmol/l)	22,8 ml

5	Vanillyl- alkohol: 1.2 ml (Endkonz.: 10 mmol/l)	—	80 mg (Endkonz.: 10 mmol/l)	6 ml (Endkonz.: 100 mmol/l)	22.8 ml
6	Isovanillyl- alkohol: 1,2 ml (Endkonz.: 10 mmol/l)	—	80 mg (Endkonz.: 10 mmol/l)	6 ml (Endkonz.: 100 mmol/l)	22.8 ml
7	p-hydroxy- benzyl- alkohol: 1,2 ml (Endkonz.: 10 mmol/l)	—	80 mg (Endkonz.: 10 mmol/l)	6 ml (Endkonz.: 100 mmol/l)	22,8 ml
8	p-amino- benzyl- alkohol: 1,2 ml (Endkonz.: 10 mmol/l)	—	80 mg (Endkonz.: 10 mmol/l)	6 ml (Endkonz.: 100 mmol/l)	22,8 ml

**Tabelle 2**

<b>Beispiel Nr.</b>	<b>Farbresultat</b>
1	rot
2	gelb-orange
3	orange
4	intensives Pink
5	schwaches Pink
6	schwaches Pink
7	schwaches Pink
8	schwaches Pink

Während die Beispiele 1 bis 4 intensive Farben ergaben, lieferten die keine Galactoseoxidase enthaltenden Vergleichsbeispiele 5 bis 8 lediglich eine schwache Färbung..

**Beispiel 9:** Verwendung von Pferdeleberalkoholdehydrogenase zur in-situ Oxidation von substituierten Benzylalkoholen in Gegenwart von 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium hydrogensulfat

Die Pferdeleberalkoholdehydrogenase-katalysierte Oxidation des Benzylalkohols in Gegenwart von 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indoliumhydrogensulfat wurde in einem Kaliumphosphat-Puffer-System (100 mmol/l; pH=7) wie folgt durchgeführt: 2 bis 15 mmol/l 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium hydrogensulfat enthaltende Lösungen wurden hergestellt, anschliessend wurden jeweils äquimolare Mengen einer 2 mmol/l des entsprechenden Benzylalkohols enthaltende Lösungen zugegeben und das

Gesamtvolumen mit der Pufferlösung auf 1 ml aufgefüllt. Sodann wurden jeweils 0,25 mg oxidiertes Nicotinamid-Cofaktor (NAD<sup>+</sup>) sowie 10 Units Pferdeleberalkoholdehydrogenase zugegeben. Die Farbbildungsreaktion wurde bei Raumtemperatur in Abhängigkeit von der Reaktionszeit beobachtet. Nach einer Beobachtungszeit von maximal 1 Stunde ergaben sich die in der nachfolgenden Tabelle 3 zusammengefassten Farbe-ergebnisse.

**Tabelle 3**

<u>Benzylalkohol-Derivat</u>	<u>Farbe</u>
Benzylalkohol	pink
Vanillylalkohol	rot
Isovanillylalkohol	gelb-orange
p-Hydroxybenzylalkohol	orange

**Beispiel 10:** Farbintensitäten in Abhängigkeit von der Konzentration des 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium hydrogensulfats und des substituierten Benzylalkohols

Die Farbreaktion wurde wie in Beispiel 9 bei Raumtemperatur in einem Kaliumphosphat-Puffer-System mit Pferdeleberalkoholdehydrogenase (10 Units/ml) durchgeführt, wobei NAD<sup>+</sup>, 1,2,3,3-Tetramethyl-3H-indolium-hydrogensulfat und substituierter Benzylalkohol jeweils in äquimolaren Mengen (variierend jeweils von 2 bis 10 mmol/l) eingesetzt wurden. Die erhaltene Farbintensität war proportional zur Einsatzkonzentration, wobei eine Konzentration von 10 mmol/l intensivere Färbungen ergab als eine Konzentration von 2 mmol/l.

**Beispiel 11: Haarfärbung**

In Analogie zu den Beispielen 1 bis 4 wurden Färbelösungen hergestellt, wobei jedoch anstelle der Galactoseoxidase 400 Units einer durch Dialyse von Ammoniumionen gereinigten Pferdeleberalkoholdehydrogenase verwendet wurden. Anschliessend wurde das Haar in der für die Beispiele 1 bis 4 beschriebenen Weise gefärbt.

Die Farbergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4**

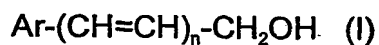
<b><u>Benzylalkohol-Derivat</u></b>	<b><u>Farbe</u></b>
Vanillylalkohol	rot
Isovanillylalkohol	gelb
p-Hydroxybenzylalkohol	orange
p-Aminobenzylalkohol	pink

In der vorliegenden Anmeldung werden alle Enzymkonzentrationen in 'Units', der für alle Arten von Enzymen von der Internationalen Union für Biochemie als Standard empfohlenen internationalen Messgrösse, angegeben.

Alle Prozentangaben stellen Gewichtsprozente dar, falls nicht anders angegeben.

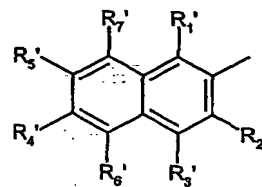
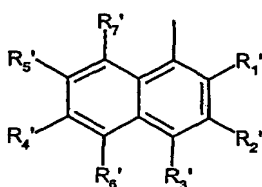
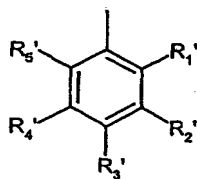
## Patentansprüche

1. Mittel zur Färbung von Keratinfasern, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum, mindestens einen Alkohol aus der Gruppe bestehend aus Arylalkohol-Derivaten und Benzylalkohol-Derivaten, und mindestens ein geeignetes Oxidations-Enzym enthält.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol ausgewählt ist aus Arylalkoholen oder Benzylalkoholen der Formel (I),

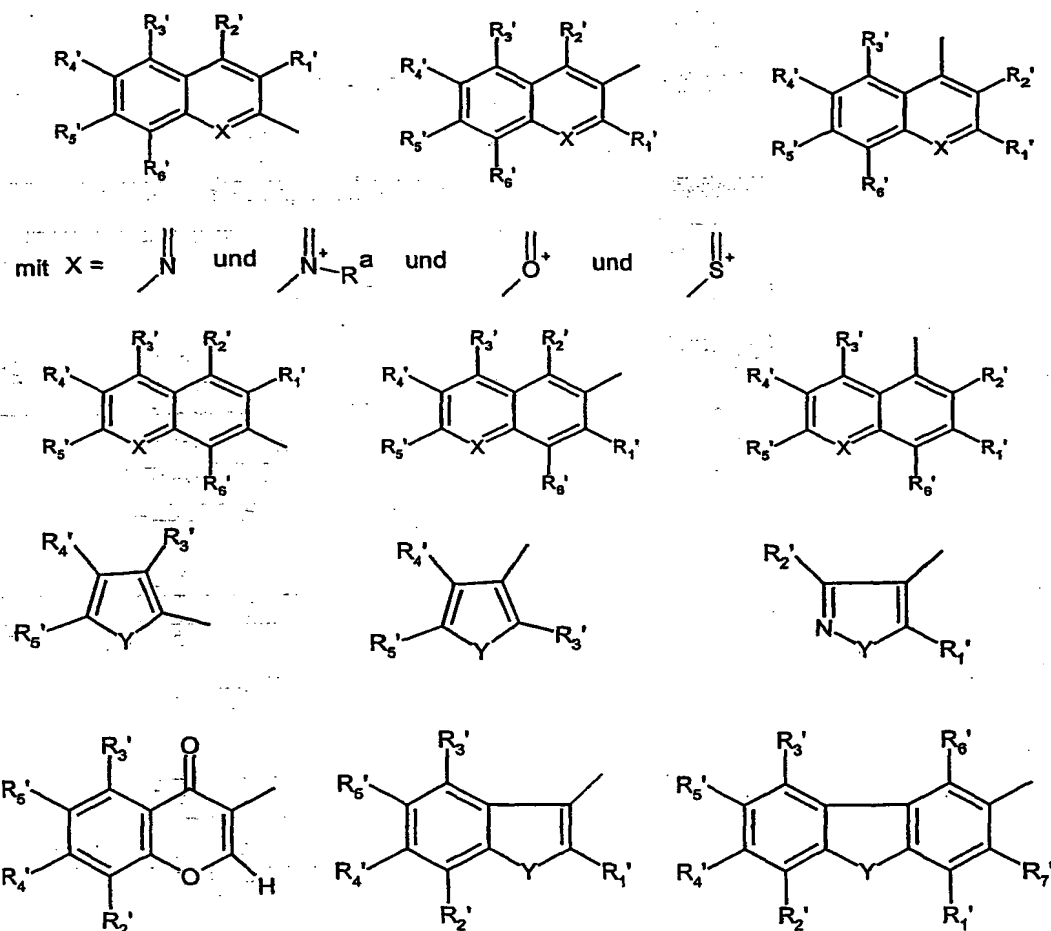


wobei gilt:  $n = 0, 1$  or  $2$ ;

und  $\text{Ar}$  gleich einer Restgruppe der Formeln:



30



wobei Y gleich einem Sauerstoffatom, einem Schwefelatom oder einer  $\text{NR}^a$ -Gruppe ist;  $\text{R}_1'$ ,  $\text{R}_2'$ ,  $\text{R}_3'$ ,  $\text{R}_4'$ ,  $\text{R}_5'$ ,  $\text{R}_6'$  und  $\text{R}_7'$  unabhängig voneinander gleich einem Wasserstoffatom, einer Hydroxygruppe, einer Methoxygruppe, einer Arylgruppe, einem Halogenatom (F, Cl, Br, J), einer -CHO-Gruppe, einer - $\text{COR}^a$ -Gruppe, einer - $\text{CO}_2\text{R}^a$ -Gruppe, einer  $\text{NO}_2$ -Gruppe, einer - $\text{OCOR}^a$ -Gruppe, einer - $\text{OCH}_2\text{Aryl}$ -Gruppe, einer - $\text{NH}_2$ -Gruppe, einer - $\text{NH}_3^+$ -Gruppe, einer - $\text{NHR}^a$ -Gruppe, einer - $\text{NH}_2\text{R}^{a+}$ -Gruppe, einer - $\text{N}(\text{R}^a)_2$ -Gruppe, einer - $\text{N}(\text{R}^a)_3^+$ -Gruppe, einer - $\text{NHCOR}^a$ -Gruppe, einer - $\text{NHCOOR}^a$ -Gruppe, mit  $\text{R}^a$  gleich einem Wasserstoffatom, einer geradkettigen oder verzweigten C1 bis C4-Alkylgruppe, einem

gegebenenfalls substituierten aromatischen Carbozyklus oder Heterocyclus, sind, oder R4' und R5' gemeinsam mit den Kohlenstoffatomen des aromatischen Kerns einen 5- oder 6-gliedrigen alizyklischen oder aromatischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Schwefel-, Stickstoff- oder Sauerstoffatome enthält.

3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol ausgewählt ist aus Benzylalkohol, 4-Hydroxy-benzylalkohol, 4-Hydroxy-3-methoxy-benzyl-alkohol (Vanillylalkohol), 3-Hydroxy-4-methoxy-benzylalkohol (Isovanillyl-alkohol), 3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylalkohol, 3,4-Dihydroxy-benzyl-alkohol, 2-Hydroxy-3-methoxy-benzylalkohol, 4-Ethoxy-benzylalkohol, 4-Carboxy-benzylalkohol, 2,5-Dihydroxy-benzylalkohol, 2,4-Dihydroxy-benzylalkohol, 2-Hydroxy-benzylalkohol, 3,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzyl-alkohol, 4-Hydroxy-2-methoxy-benzylalkohol, 2,4-Dimethoxy-benzyl-alkohol, 2,3-Dimethoxy-benzylalkohol, 2,5-Dimethoxy-benzylalkohol, 3,5-Dimethoxy-benzylalkohol, 3,4-Methylenedioxy-benzylalkohol, 3,4-Dimethoxy-benzylalkohol, 3-Ethoxy-4-hydroxy-benzylalkohol, 3,5-Dimethyl-4-hydroxy-benzylalkohol, 3,4-Dimethoxy-5-hydroxy-benzylalkohol, 3,4,5-Trimethoxy-benzylalkohol, 2,4,6-Trihydroxy-benzylalkohol, 3,4,5-Trihydroxy-benzylalkohol, 2,3,4-Trihydroxy-benzylalkohol, 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxy-benzylalkohol, 2-Nitro-benzylalkohol, 3-Nitro-benzylalkohol, 4-Nitro-benzylalkohol, 2-Amino-benzylalkohol, 3-Amino-benzylalkohol, 3-Amino-4-methyl-benzylalkohol, 3,5-Diamino-benzylalkohol, 4-Amino-benzylalkohol, 4-Dimethylamino-benzylalkohol, 4-Diethylamino-2-hydroxy-benzylalkohol, 4-Diethylamino-3-methoxy-benzylalkohol, 4-Dimethylamino-2-methoxy-benzylalkohol,



4- Dibutyl-amino-benzylalkohol, 3-Methoxy-4-(1-pyrrolidiny)-benzylalkohol, (4-Methoxy-naphtalin-1-yl)-methanol, (4-Dimethylamino-naphtalin-1-yl)-methanol, 2-(Hydroxymethyl)-1-naphtol, 1-Naphtalin-methanol, 2-Naphtalin-methanol, (2-Methoxy-naphtalin-1-yl)-methanol, 4-Hydroxymethyl-naphtalin-1-ol, 4'-Hydroxymethyl-biphenyl-4-ol, (4-Hydroxymethylphenyl)-methanol, 4-(3-Hydroxy-propenyl)-2-methoxy-phenol, 4-(3-Hydroxy-propenyl)-2,6-dimethoxy-phenol, 3-(4-Dimethylamino-phenyl)-prop-2-en-1-ol, 5-(4-(Diethylamino-phenyl)-penta-2,4-dien-1-ol, Thiophen-2-yl-methanol, (5-Hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-methanol, Thiophen-3-yl-methanol, (1*H*-Pyrrol-2-yl)-methanol, (1-Methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-methanol, 5-Methyl-furan-2-yl)-methanol, (1*H*-Indol-3-yl)-methanol, und (6-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-methanol.

4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum ausgewählt ist aus primären oder sekundären aliphatischen oder aromatischen Aminen, stickstoffhaltigen Heterozyklen, Aminosäuren, Oligopeptiden mit 2 bis 9 Aminosäuregruppen, aromatischen Hydroxyverbindungen und CH-aktiven Verbindungen.

5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum ausgewählt ist aus 1,3,3-Trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen, 1,3,3,4-Tetramethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen, 1,3,3,5-Tetramethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen, 1,3,3,6-Tetramethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen, 1,3,3,7-Tetramethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen, 1,3,3,6,7-Pentamethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,

1,3,3,5,7-Pentamethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
1,3,3,4,7-Pentamethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
5-Chloro-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
5-Fluoro-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
5-Isopropyl-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
5-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
5-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
5-Amino-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
5-Nitro-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
5-N-acetylamino-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
6-Hydroxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
6-Methoxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
5-Methoxy-6-nitro-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
5-Methoxy-6-N-acetylamino-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie  
dessen Salzen, 5-Methoxy-6-amino-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin  
sowie dessen Salzen, 5,6-Methylenedioxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-  
indolin sowie dessen Salzen, 5,6-Dihydroxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-  
indolin sowie dessen Salzen, 5,6-Dimethoxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-  
indolin sowie dessen Salzen, 4,5-Dihydroxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-  
indolin sowie dessen Salzen, 5,7-Dihydroxy-1,3,3-trimethyl-2-methylen-  
indolin sowie dessen Salzen, 5-Amino-6-methoxy-1,3,3-trimethyl-2-  
methylen-indolin sowie dessen Salzen, 5-Amino-7-hydroxy-1,3,3-trimethyl-  
2-methylen-indolin sowie dessen Salzen, 5-Hydroxy-7-amino-1,3,3-  
trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen, 5-Hydroxy-7-N-  
acetylamino-1,3,3-trimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
1-Methyl-3-spiro-cyclopropyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,  
1-Methyl-3-spiro-cyclohexyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen,

1-Methyl-3-spiro-cyclohexyl-5-hydroxy-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen, 1-Methyl-3-spirocyclohexyl-5-methoxy-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen, 1-(2'-Hydroxyethyl)-3,3-dimethyl-2-methylen-indolin sowie dessen Salzen, 1,3,3-Trimethyl-2-methylen-3H-benz[e]indol sowie dessen Salzen und N-Ethyl-2-methylen-benzthiazol sowie dessen Salzen.

6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Oxidations-Enzym ausgewählt ist aus Alkoholdehydrogenasen, Alkoholoxidasen, Flavinoxidasen, Laccasen, Peroxidasen, Hydroxylasen und Monooxygenasen.

7. Mittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Oxidations-Enzym ausgewählt ist aus Alkoholdehydrogenase, Flavinoxidase, Galactoseoxidase, Derivativen der Galactoseoxidase, Vanillyloxidase und Derivativen der Vanillyloxidase.

8. Mittel zur Färbung von Keratinfasern in der Form eines 2-Komponenten-Kits, bestehend aus einer die Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum, den Alkohol sowie gegebenenfalls den Nicotinamid-Cofaktor und/oder den Puffer enthaltenden Komponente (A) und einer das Oxidations-Enzym sowie gegebenenfalls den Nicotinamid-Cofaktor und/oder den Puffer enthaltenden Komponente (B).

9. Mittel zur Färbung von Keratinfasern in der Form eines 2-Komponenten-Kits, bestehend aus einer die Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum, den Alkohol und das Oxidations-Enzym sowie gegebenenfalls den Nicotinamid-Cofaktor und/oder den Puffer enthaltenden Komponente (A) und einer den Alkohol sowie

gegebenenfalls den Nicotinamid-Cofaktor und/oder den Puffer enthaltenden Komponente (B).

10. Mittel nach einem der Ansprüche 1 to 9, dadurch gekennzeichnet, dass es wasserfrei ist und vor der Anwendung mit Wasser oder einer übliche kosmetische Zusatzstoffe enthaltenden wässrigen Zubereitung vermischt wird.

11. Verfahren zum Färben von Keratinfasern, dadurch gekennzeichnet, dass ein Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10 auf die zu färbende Faser aufgetragen wird und nach einer Einwirkungszeit von 10 to 45 Minuten bei 15 to 50 °C die Faser mit Wasser gespült und anschliessend getrocknet wird.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHUNG

ARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
ATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
20. Juni 2002 (20.06.2002)

ernationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/047633 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00000

(22) Internationales Anmeldedatum:  
5. Oktober 2001 (05.10.2001)

(25) Einreichungssprache: Englisch

(26) Veröffentlichungssprache: Englisch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 62 086.8 13. Dezember 2000 (13.12.2000)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der  
US): **WELLA AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]  
RP, Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ROZZELL, David**  
[US/US]; S. Sparks Street, Burbank, CA 91506  
**SAUTER, Guido** [CH/CH]; Rte. du centre 21, CH-1000  
Marly (CH). **BRAUN, Hans-Jürgen** [DE/CH];  
lacker 19, CH-3182 Überstorf (CH).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **WELLA AKTIENGESELLSCHAFT**; RP, Berliner Allee 65, D-64274 Darmstadt (DE).

Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LA, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EP-Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, EE, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, IL, IN, NE, SN, TD, TG).

Internationalem Recherchenbericht

(54) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 13. März 2003

der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
verwiesen.

(54) Title: AGENT AND METHOD FOR DYEING KERATIN FIBERS

(54) Bezeichnung: MITTEL UND VERFAHREN ZUM FÄRBE VON KERATINFASERN

(57) Abstract: The invention relates to an agent for dyeing keratin fibers. The agent contains at least one compound having a nucleophilic reaction centre, at least one alcohol from the group consisting of aryl alcohol derivatives and benzyl alcohol derivatives, and at least one appropriate oxidation enzyme. The invention also relates to a method for dyeing keratin fibres using the inventive agent.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Anmeldung betrifft ein Mittel zum Färben von Keratinfasern, enthaltend mindestens eine Verbindung mit nucleophilem Reaktionszentrum, mindestens ein Alkohol aus der Gruppe bestehend aus Arylalkohol-Derivaten und Benzylalkohol-Derivaten, und mindestens ein geeignetes Oxidationsenzym. Das Verfahren zum Färben von Keratinfasern unter Verwendung dieses Mittels.

WO 02/047633 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/11493

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K7/13

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 107 834 A (HENKEL KGAA) 9 May 1984 (1984-05-09) page 9, line 2 - line 14; claim 1	1
Y	GB 1 320 250 A (PROCTER & GAMBLE) 13 June 1973 (1973-06-13) claim 14	1
A	DE 299 08 464 U (WELLA AG) 12 August 1999 (1999-08-12) cited in the application claim 1	1
A	DE 197 17 281 A (HENKEL KGAA) 29 October 1998 (1998-10-29) cited in the application claims 1,13	1,11
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November 2002

Date of mailing of the international search report

05/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

tional Application No

PCT/EP 01/11493

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 251 742 A (SAUL SOLOWAY) 17 May 1966 (1966-05-17) claim 1	11
A	US 6 152 967 A (MAUBRU MIREILLE) 28 November 2000 (2000-11-28) column 8, line 40 - line 47; claims 1,41	1,11
P,A	WO 01 47478 A (HENKEL KGAA ;HOEFFKES HORST (DE); KLEEN ASTRID (DE); SAETTLER ANDR) 5 July 2001 (2001-07-05) claims 1,12	1,11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 tional Application No  
 PCT/EP 01/11493

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0107834	A	09-05-1984	DE 3239295 A1 AT 21030 T DE 3364992 D1 EP 0107834 A1	26-04-1984 15-08-1986 04-09-1986 09-05-1984
GB 1320250	A	13-06-1973	AU 3541171 A BE 775109 A1 DE 2155359 A1 ES 396834 A1 FR 2112549 A5 NL 7115362 A	10-05-1973 09-05-1972 25-05-1972 16-06-1974 16-06-1972 12-05-1972
DE 29908464	U	12-08-1999	DE 29908464 U1 BR 9907694 A WO 0033799 A1 EP 1054657 A1 JP 2002531479 T	12-08-1999 14-11-2000 15-06-2000 29-11-2000 24-09-2002
DE 19717281	A	29-10-1998	DE 19717281 A1 EP 0873743 A2	29-10-1998 28-10-1998
US 3251742	A	17-05-1966	FR 1363462 A GB 993923 A	12-06-1964 02-06-1965
US 6152967	A	28-11-2000	FR 2768617 A1 AU 9075398 A EP 0967964 A1 WO 9915138 A1 JP 2000516264 T	26-03-1999 12-04-1999 05-01-2000 01-04-1999 05-12-2000
WO 0147478	A	05-07-2001	DE 19962882 A1 AU 3726301 A WO 0147478 A2 EP 1239818 A2 US 2002059682 A1	28-06-2001 09-07-2001 05-07-2001 18-09-2002 23-05-2002



**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K7/13

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 107 834 A (HENKEL KGAA) 9. Mai 1984 (1984-05-09) Seite 9, Zeile 2 - Zeile 14; Anspruch 1	1
Y	GB 1 320 250 A (PROCTER & GAMBLE) 13. Juni 1973 (1973-06-13) Anspruch 14	1
A	DE 299 08 464 U (WELLA AG) 12. August 1999 (1999-08-12) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1
A	DE 197 17 281 A (HENKEL KGAA) 29. Oktober 1998 (1998-10-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1,13	1,11
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. November 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/12/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 251 742 A (SAUL SOLOWAY) 17. Mai 1966 (1966-05-17) Anspruch 1	11
A	US 6 152 967 A (MAUBRU MIREILLE) 28. November 2000 (2000-11-28) Spalte 8, Zeile 40 - Zeile 47; Ansprüche 1,41	1,11
P,A	WO 01 47478 A (HENKEL KGAA ;HOEFFKES HORST (DE); KLEEN ASTRID (DE); SAETTLER ANDR) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Ansprüche 1,12	1,11

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

n, die zur selben Patentfamilie gehören

II Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11493

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0107834	A	09-05-1984	DE 3239295 A1 AT 21030 T DE 3364992 D1 EP 0107834 A1	26-04-1984 15-08-1986 04-09-1986 09-05-1984
GB 1320250	A	13-06-1973	AU 3541171 A BE 775109 A1 DE 2155359 A1 ES 396834 A1 FR 2112549 A5 NL 7115362 A	10-05-1973 09-05-1972 25-05-1972 16-06-1974 16-06-1972 12-05-1972
DE 29908464	U	12-08-1999	DE 29908464 U1 BR 9907694 A WO 0033799 A1 EP 1054657 A1 JP 2002531479 T	12-08-1999 14-11-2000 15-06-2000 29-11-2000 24-09-2002
DE 19717281	A	29-10-1998	DE 19717281 A1 EP 0873743 A2	29-10-1998 28-10-1998
US 3251742	A	17-05-1966	FR 1363462 A GB 993923 A	12-06-1964 02-06-1965
US 6152967	A	28-11-2000	FR 2768617 A1 AU 9075398 A EP 0967964 A1 WO 9915138 A1 JP 2000516264 T	26-03-1999 12-04-1999 05-01-2000 01-04-1999 05-12-2000
WO 0147478	A	05-07-2001	DE 19962882 A1 AU 3726301 A WO 0147478 A2 EP 1239818 A2 US 2002059682 A1	28-06-2001 09-07-2001 05-07-2001 18-09-2002 23-05-2002

[The body of the document contains extremely faint, illegible text, likely bleed-through from the reverse side of the page. The text is organized into several paragraphs and possibly a list or table, but the characters are too light to transcribe accurately.]

XP-001058975

P.D. ....1957...  
p. 160-132 = 13

## AZOFARBSTOFFE DURCH OXYDATIVE KUPPLUNG II<sup>1)</sup>

### Synthese kupplungsfähiger heterocyclischer 2-Hydrazone

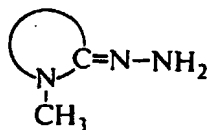
von SIEGFRIED HÜNIG und HEINZ BALLI<sup>2)</sup>

Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg

Eingegangen am 7. Mai 1957

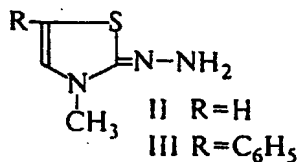
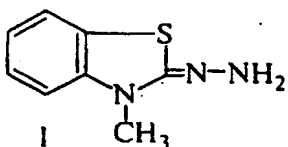
Es werden Synthese und Eigenschaften von acht heterocyclischen Hydrazonen beschrieben, in denen der Heterocyclus pseudoaromatischen Charakter hat.

Die allgemeine Formel dieser Hydrazone ist:

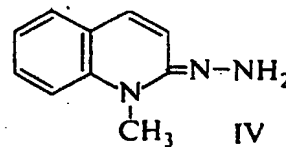


#### A. EINFÜHRUNG

In der vorangehenden Mitteilung<sup>1)</sup> beschrieben wir eine neue, verallgemeinerungsfähige Methode, nach der sich heterocyclische Azofarbstoffe durch oxydative Kupplung von Phenolen, reaktiven Methylenverbindungen und Aminen mit heterocyclischen Hydrazonen, wie z.B. I, darstellen lassen. Neben dem seit 1910 bekannten



II R=H  
III R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

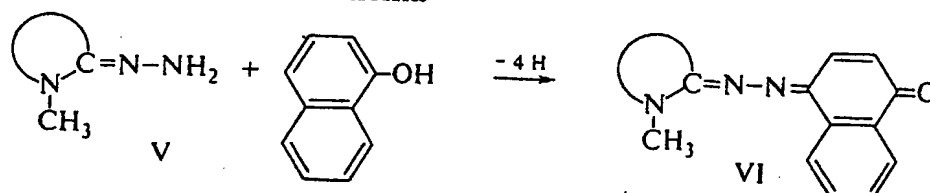


1) I. Mitteilung: S. HÜNIG und K. H. FRITSCH, Liebigs Ann. Chem. 609, 143 (1957).

2) Aus der Dissertation Univ. Marburg 1956.

*N*-Methyl-benzthiazolon-(2)-hydrazon<sup>3)</sup> (I) sollten sich natürlich noch andere 2-Hydrazone heterocyclischer Ringe mit pseudoaromatischem Charakter in die oxydative Kupplung einsetzen lassen.

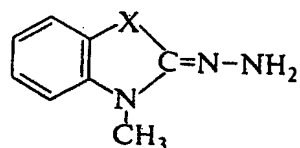
In der Tat kuppeln das von E. NÄF<sup>4)</sup> 1891 beschriebene *N*-Methyl-thiazolon-(2)-hydrazon (II) und das von P. K. BOSE<sup>5)</sup> synthetisierte 5-Phenylderivat III glatt oxydativ mit  $\alpha$ -Naphthol. Das gleiche gilt für das viel empfindlichere *N*-Methyl-chinolon-(2)-hydrazon (IV) von K. FUCHS und E. GRAUAUG<sup>6)</sup>. Diese bisher übersehene Reaktion führt in allen Fällen nach dem Schema

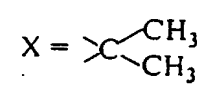


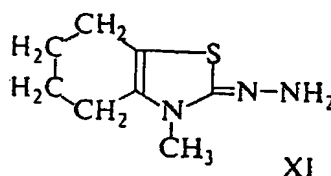
zu Farbstoffen der allgemeinen Formel VI, wie sie als Kupplungsprodukte mit dem BESTHORNSchen Hydrazon I in der I. Mitteilung ausführlich beschrieben wurden.

Die Kupplungsaktivität der Hydrazone von Typ V wird zweifellos stark von der Natur des beteiligten Heterocyclus bestimmt und dürfte vor allem von dessen Basizität abhängen.

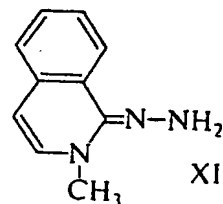
Eine relative Basizitäts-Skala solcher Heterocyclen haben L. G. S. BROOKER und Mitarbb.<sup>7)</sup> aus deren Einfluß auf die Farbe beim Einbau in Cyaninfarbstoffe ableiten können. Da dieser Rangordnung allgemeinere Bedeutung zukommen dürfte, haben wir aus ihr die folgenden acht heterocyclischen 2-Hydrazone abgeleitet:



- I    X = -S-  
 IV   X = -CH=CH-  
 VII   X = -Se-  
 VIII   X = -O-  
 IX   X = >N-CH<sub>3</sub>  
 X    X =   
       (N-Äthyl!)



XI



XII

Obwohl diese Verbindungen meist in Form ihrer Salze isoliert wurden, werden sie im folgenden als „Hydrazone“ bezeichnet. Ihre Synthese bildet den Inhalt der vorliegenden Abhandlung.

<sup>3)</sup> E. BESTHORN, Ber. dtsh. chem. Ges. 43, 1519 (1910).

<sup>4)</sup> Liebigs Ann. Chem. 265, 108 (1891).

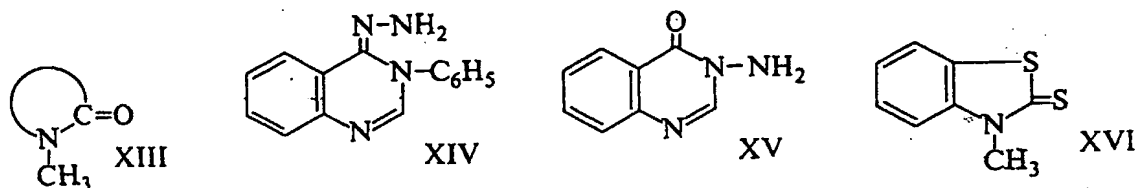
<sup>5)</sup> J. Indian chem. Soc. 2, 110 (1925) [C. 1926 I, 1197].

<sup>6)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. 61, 57 (1928).

<sup>7)</sup> J. Amer. chem. Soc. 67, 1875 (1945).

## B. PRINZIPIELLE SYNTHESWEGE

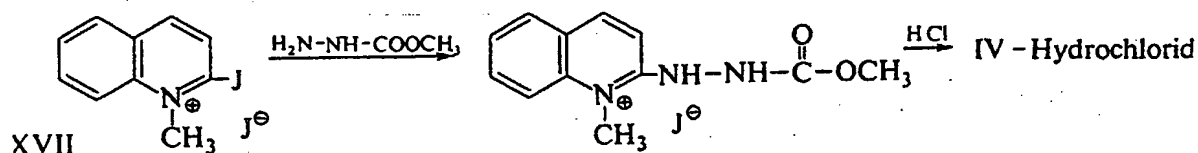
Die fraglichen *Hydrazone vom Typ V* müssen genauer als Abkömmlinge der Amidrazone betrachtet werden. Daher bilden sie sich auch nicht aus Hydrazin und den Olonen vom Typ XIII, denn die Reaktivität der Carbonylgruppe



ist durch Einbau in die Carbonamidfunktionen abgeschwächt. C. PAAL und M. BUSCH<sup>8)</sup> glaubten zwar auf diese Weise XIV dargestellt zu haben, der Verbindung kommt aber in Wahrheit Struktur XV zu<sup>9)</sup>.

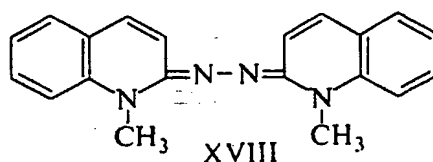
Das reaktivere *N*-Methyl-benzthiazolon-(2)-thion XVI jedoch läßt sich mit Hydrazin in das BESTHORNSche Hydrazon I verwandeln<sup>10)</sup>. Beim Benzoxazolone-thion tritt dagegen Ringspaltung ein<sup>11)</sup>. Auch der Weg über die Nitrosierung der 2-Imino-Verbindung und anschließende Reduktion führt nur im Falle des Hydrazons I zu guten Ausbeuten.

Dagegen läßt sich die zum Hydrazon IV führende Reaktionsfolge von FUCHS und GRAU AUG<sup>6)</sup>



weitgehend abwandeln und so zur Synthese aller hier genannten Hydrazone verwenden.

Quartärsalze wie XVII mit reaktiver Halogen- oder Methylmercapto-Gruppe in 2-Stellung sind aus der Cyanin-Chemie bekannt. Deren Umsatz mit einseitig blockiertem Hydrazin verhindert die Bildung von symmetrischen Azinen wie XVIII,



welches bei der Reaktion von XVII mit freiem Hydrazin vorwiegend entsteht<sup>6)</sup>. Wir fanden im Benzhydrazid und Formylhydrazin bequem zugängliche Hydrazinderivate, die gut isolierbare und leicht zu verseifende Zwischenprodukte liefern. Die *Hydrazon-darstellung* verläuft danach über folgende Stufen:

<sup>8)</sup> Ber. dtsch. chem. Ges. 22, 2683 (1889).

<sup>9)</sup> S. E. CAIRNCROSS und M. T. BOGERT, Collect. Trav. chim. Tchécoslov. 7, 548 (1935) [C. 1936 I, 4007].

<sup>10)</sup> K. BAKER und H. E. FIERZ-DAVID, Helv. chim. Acta 33, 2011 (1950).

<sup>11)</sup> J. D. BOWER und F. F. STEPHENS, J. chem. Soc. [London] 1951, 325.

1. Darstellung der 2-Chlor- bzw. 2-Methylthio-Verbindungen aus den 2-Hydroxy- bzw. 2-Mercapto-Heterocyclen,
2. Quaternierung dieser Verbindungen,
3. Reaktion der Quartärsalze mit Benzoyl- oder Formylhydrazin zu den heterocyclischen Acylhydrazonen,
4. hydrolytische Abspaltung des Benzoyl- oder Formylrestes und Isolierung der freien Hydrazone (oder deren Salze).

#### C. SYNTHESE DER 2-CHLOR- UND 2-METHYLMERCAPTO-HETEROCYCLEN

Die hierfür erforderlichen 2-Hydroxy- bzw. 2-Mercapto-Verbindungen sind bekannt. Tabelle 1 enthält Verbindungen, bei denen in der Literatur Ausbeuteangaben fehlen.

Tabelle 1. 2-Mercapto-Heterocyclen

Verbindung	Ausbeute	Schmp.
2-Mercapto-benzselenazol <sup>12)</sup>	56 %	155—157°
2-Mercapto-benzoxazol <sup>13)</sup>	63 %	193—196°
2-Mercapto-cyclohexenothiazol <sup>14)</sup>	59 %	174—177°

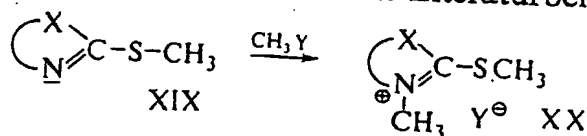
Phosphorpentachlorid verwandelt 2-Hydroxy-Heterocyclen in bekannter Weise in 2-Chlororderivate, während die 2-Mercapto-Verbindungen in alkalischer Lösung mittels Dimethylsulfats glatt methyliert werden. Tabelle 2 orientiert über die neu dargestellten Verbindungen.

Tabelle 2. 2-Chlor- und 2-Methylthio-Verbindungen

Verbindung	Ausbeute	Siedepunkt
2-Chlor-3.3-dimethyl-indolenin	72 %	115—118°/14 Torr
2-Methylthiobenzselenazol	65 %	165—167°/12 Torr
2-Methylthio-benzoxazol	66 %	138—140°/20 Torr
2-Methylthio-N-methyl-benzimidazol	73 %	193—196°/28 Torr
2-Methylthio-cyclohexenothiazol	77 %	285—290°

#### D. SYNTHESE DER QUARTÄRSALZE

2-Methylthio-Verbindungen der allgemeinen Formel XIX bieten den Vorteil, sich am Hetero-N-Atom mit Methyljodid, Dimethylsulfat oder Toluolsulfonsäuremethylester leicht quaternieren zu lassen, wie zahlreiche Literaturbeispiele zeigen<sup>15,16,17)</sup>.



12) C. HASAN und R. F. HUNTER, J. chem. Soc. [London] 1935, 1762.

13) J. DÜNNER, Ber. dtsh. chem. Ges. 9, 465 (1876).

14) H. ERLÉNMEYER und M. SIMON, Helv. chim. Acta 25, 362 (1942).

15) J. TAFEL und P. LAWACZECK, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 2845 (1907).

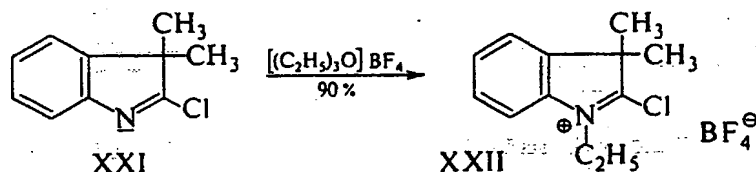
16) Engl. Pat. 670998 v. 30. 4. 1952, Ilford Ltd. (J. D. KENDALL und J. H. MAYO) [C. A. 47, 431 (1953)].

17) Dtsch. Bundes-Pat. 821 524 v. 1. 11. 1949, Farbenfabriken Bayer, Leverkusen (O. RIESTER) [C. 1955, 6900].



Dabei setzt sich das relativ stark basische 1-Methyl-2-methylthio-benzimidazol heftig unter starker Wärmetönung mit Dimethylsulfat um, während z. B. das schwach basische 2-Methylthio-benzselenazol erst bei höherer Temperatur langsam reagiert.

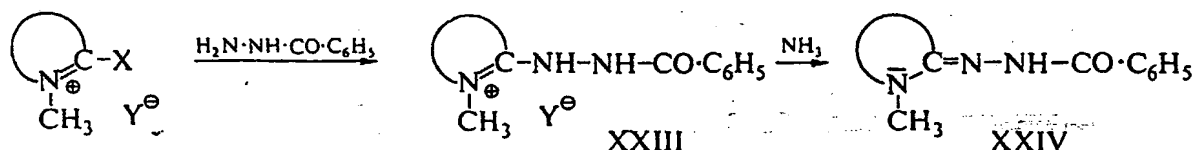
Die als Imidchloride zu betrachtenden 2-Chlor-Verbindungen sind durchweg schwächer basisch als XIX. Immerhin setzt sich 2-Chlorchinolin mit Methyljodid glatt um, wobei unter Halogenaustausch das Quartärsalz XVII entsteht<sup>18)</sup>. Im 2-Chlor-3.3-dimethylindolenin (XXI) hat das Stickstoffatom seinen basischen Charakter fast völlig verloren. Dennoch vermögen *tertiäre Oxoniumsalze*<sup>19)</sup> schon bei Raumtemperatur die Quaternierung zu erzwingen.



Der überaus bequemen Zugänglichkeit wegen wurde hier mit dem Tri-*äthyl*-oxonium-fluoborat<sup>19)</sup> gearbeitet. Das hygroskopische Salz XXII wurde genau wie die anderen Quartärsalze ohne Reinigung in die folgende Reaktionsstufe eingesetzt.

#### E. REAKTION DER QUARTÄRSALZE MIT BENZOYLHYDRAZIN

Durch Kochen der Quartärsalze mit überschüssigem Benzhydrazid in Alkohol resultieren in glatter Reaktion die neuen Quartärsalze XXIII, aus denen Ammoniak die schwerlöslichen Benzoylhydrazone XXIV in Freiheit setzt.



Die Benzoylhydrazone sind wohlkristallisierende, beständige, farblose bis gelbe Verbindungen. Sie addieren 1 Mol Säure zu Salzen und spalten beim Erhitzen mit starken Säuren den Benzoylrest ab. Tabelle 3 gibt eine Übersicht.

Tabelle 3. Benzoylhydrazone

Verbindung	Ausbeute	Schmp.
N-Methyl-chinolon-(2)-benzoylhydrazon	95 %	217–218°
N-Methyl-isochinolon-(1)-benzoylhydrazon	90 %	200–201°
N-Methyl-cyclohexeno-thiazolon-benzoylhydrazon	80 %	204–206°
N,N'-Dimethyl-benzimidazolon-benzoylhydrazon	78 %	95–97°

<sup>18)</sup> W. ROSER, Liebigs Ann. Chem. 282, 377 (1894).

<sup>19)</sup> H. MEERWEIN, G. HINZ, P. HOFMANN, E. KRONING und E. PFEIL, J. prakt. Chem. 147, 257 (1937); H. MEERWEIN, E. BATTENBERG, H. GOLD, E. PFEIL und G. WILLFANG, ebenda 154, 83 (1940).

## F. REAKTION DER QUARTÄRSALZE MIT FORMYLHYDRAZIN

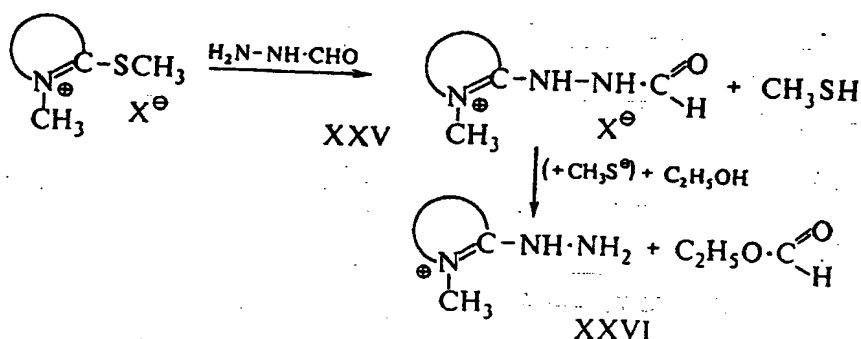
Noch leichter als gegen Benzhydrazid tauschen die reaktiven Quartärsalze ihren 2-Substituenten gegen Formylhydrazin aus. Die labile Formylgruppe läßt sich unter sehr milden Bedingungen aus ihnen verdrängen, was für die dargestellten Verbindungen (Tab. 4) von Bedeutung ist.

Tabelle 4. Formylhydrazone

Verbindung	Ausbeute	Schmp.
N-Äthyl-3.3-dimethyl-indolon-formylhydrazon	95%	147–148°
N-Methyl-isochinolon-(1)-formylhydrazon	70%	188–191°

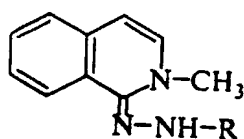
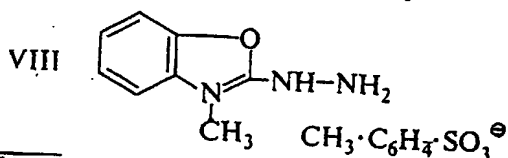
Beim Umsatz der 2-Methylthio-Quartärsalze mit Formylhydrazin in absol. Alkohol ließen sich in keinem Falle die entsprechenden Formylhydrazone fassen. Vielmehr entstehen hier unmittelbar die Salze des Hydrazons selbst.

Dieser bequeme Weg zu den gewünschten Hydrazon-Salzen verläuft wahrscheinlich im folgenden Sinne:



Die Formylgruppe wird sicherlich erst aus XXV abgespalten, denn die sonst zu erwartenden Azine werden nicht gefunden. Die überraschend leichte *Verdrängung der Formylgruppe* beruht wahrscheinlich auf dem katalytischen Einfluß des Mercaptid-Ions. Weder Alkohol noch überschüssiges Formylhydrazin allein wirken nämlich unter den Reaktionsbedingungen entformylierend. Außerdem entstehen, wie oben gezeigt, aus 2-Chlor- bzw. 2-Jod-Quartärsalzen glatt die erwarteten Formylverbindungen. Der beobachtete Effekt dürfte der überragenden *Nucleophilie des Mercaptid-Ions*<sup>20)</sup> zuzuschreiben sein, wie er sich auch bei der durch Amino-thiole katalysierten Cannizzaro-Reaktion  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Carbonylverbindungen auswirkt<sup>21)</sup>.

Die vorliegende Methode macht vor allem das überaus hydrolyseempfindliche *N-Methyl-benzoxazon-(2)-hydrazon* (VIII) als *p*-Toluolsulfonat bequem zugänglich. Die restlichen auf diesem Wege synthetisierten Hydrazone enthält Tabelle 5.

XXVII R =  $\text{COC}_6\text{H}_5$ 

XXVIII R = CHO

XII R = H

20) J. F. BUNNETT und G. T. DAVIS, J. Amer. chem. Soc. 76, 3011 (1954).

21) V. FRANZEN, Chem. Ber. 88, 1361 (1955); TH. WIELAND und F. JAENICKE, ebenda 88, 1967 (1955).

## G. VERSEIFUNG DER BENZOYLHYDRAZONE

Die meisten Benzoylhydrazone liefern beim Kochen mit 20-proz. Salzsäure glatt die entsprechenden Hydrazon-hydrochloride der Tabelle 5. In einigen Fällen, so z. B. beim Isochinolinderivat XXVII wird der Hydrazinrest als Hydrazinsalz abhydrolysiert. Hier erwies sich der folgende Weg als geeignet.

## H. VERSEIFUNG DER FORMYLHYDRAZONE

Bei empfindlicheren Verbindungen sollten die sauer leichter spaltbaren Formylhydrazone zum Ziele führen. Aber z. B. XXVIII spaltet beim sauren Verseifen ebenfalls Hydrazin ab. Dagegen gelangt man durch *Spaltung mit wasserfreiem Hydrazin* ohne Nebenreaktionen zu den freien Hydrazonen. Auf diesem Wege ist nicht nur XII sondern auch X zugänglich (vgl. Tab. 5).

Tabelle 5. Hydrazone und Hydrazonsalze

Formel-Nr. und Verbindung	Syn- these	Schmp.	Aus- beute	p-Nitrobenzal-Verbindung Farbe	Schmp.
I N-Methyl-benzthiazolon-hydrazon	D	141–142°	78 %	orangerot	244–245°
IV N-Methyl-chinolon-(2)-hydrazon + 2 HCl	A	230–235° (Zers.)	80 %	orange	215–217°
VII N-Methylbenzselenazon-(2)-hydrazon + HO <sub>3</sub> SC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	C	181–183°	73 %	orangerot	225–227°
VIII N-Methyl-benzoxazon-(2)-hydrazon + 1 HO <sub>3</sub> SC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	C	241–243°	60 %	orange	218–219°
IX N,N'-Dimethyl-benzimid-azon-(2)-hydrazon + 2 HCl	A	140–147° (Zers.)	70 %	rubinrot	224–226°
IX <sup>a</sup> N,N'-Dimethyl-benzimid-azon-(2)-hydrazon + 1 HOSO <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> und + 2 HOSO <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	C	162–165° 249°(Zers.)	80 %	rubinrot	224–226°
X N-Äthyl-3.3-dimethyl-indolon-(2)-hydrazon + HCl	B	97–100°	63 %	orangegelb	112–114°
XI N-Methyl-cyclohexeno-thiazolon-(2)-hydrazon + HCl	A	170° (Zers.)	60 %	grünglänzend	226–230°
XII N-Methyl-isochinolon-(1)-hydrazon	B	84–85°	80 %	grünglänzend	208–210°

A: Verseifung der Benzoylhydrazone mit 20-proz. HCl

B: Spaltung der Formylhydrazone mit Hydrazin

C: Aus den 2-Methylthio-Quartärsalzen mit Formylhydrazin

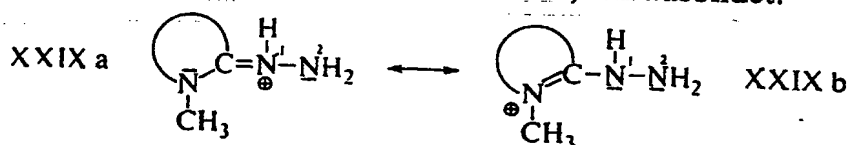
D: Reduktion des Nitrosimins nach BESTHORN<sup>3)</sup>

## J. EIGENSCHAFTEN DER HYDRAZONE

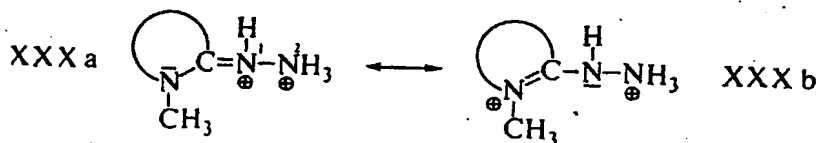
Nur die Hydrazone, welche sich von schwach basischen Heterocyclen wie Benzthiazolon oder Dimethylindolinon ableiten, sind als *freie Basen* an der Luft beständig. Mit steigender Basizität nimmt die Autoxydationsempfindlichkeit rapide zu, so daß Verbindungen wie das *N,N'*-Dimethyl-benzimidazolon-hydrazone praktisch nur in Form ihrer *Salze* zu handhaben sind.

Die Salze aller Hydrazone sind in reiner, trockener Form gut luftbeständig. Hydrochloride und Methosulfate lösen sich leicht in Wasser, während die schwerer löslichen *p*-Toluolsulfonate gut aus Wasser umkristallisierbar sind.

Die unterschiedliche Basizität der Hydrazone führt zur Addition teils von 1 teils von 2 Mol Säure. Das erste Proton dürfte an das Stickstoffatom 1 addiert werden, weil sich so ein mesomerie-stabilisiertes (Amidinium-)Ion ausbildet.

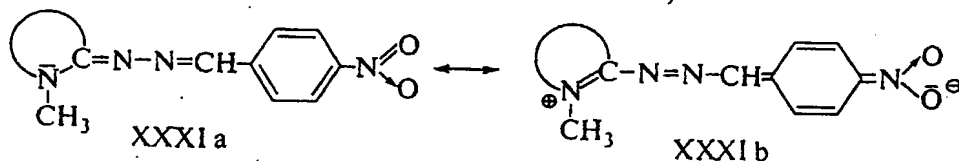


Ist der Heterocyclus genügend basisch, so daß der Grenzstruktur XXIX b ein starkes Gewicht zukommt, so erscheint die Addition eines zweiten Protons begünstigt, da in der entsprechenden Grenzstruktur XXX b sich die positiven Ladungen weniger als in XXX a abstoßen.



Sämtliche Hydrazone kuppeln in ammoniakalischer Lösung mit  $\alpha$ -Naphthol auf Zusatz von Kaliumferricyanid zu orange bis purpurnen *Azofarbstoffen*<sup>1)</sup>. Mit dieser Reaktion lassen sich die Hydrazone rasch nachweisen. Zu ihrer Charakterisierung eignen sich die schwerlöslichen, wohlkristallisierten *p*-Nitrobenzal-Verbindungen, die deshalb in Tabelle 5 mit aufgenommen sind.

Wie die beiden Grenzstrukturen voraussehen lassen,



zeigen diese Azine *positive Solvatochromie*, wenn auch nicht sehr ausgeprägt. Zugleich wird verständlich, daß mit steigender Basizität des Heterocyclus der Mesomerie-Schwerpunkt von der bevorzugten unpolaren Grenzstruktur XXXI a abrückt. Das Absorptionsmaximum wandert also nach längeren Wellen, wie das die in Tabelle 5 angegebene Farbe der Azine erkennen läßt.

Den Dr. SCHLEUSSNER Fotowerken, Frankfurt a. M., und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen, danken wir für die großzügige Unterstützung der Arbeit.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt. Die Äquivalentgewichte der Basen wurden durch Titration mit 0.1*n* Perchlorsäure in Eisessig gegen Kristallviolett bestimmt<sup>22)</sup>.

*N*-Methyl-benzthiazolon-hydrazon (I) erhält man glatt nach E. BESTHORN<sup>3,1)</sup>. Schmp. 141 bis 142°.

*p*-Nitrobenzalazin. — Aus molaren Mengen Hydrazon I und *p*-Nitrobenzaldehyd beim kurzen Aufkochen in Methanol. Orangerote Nadeln aus Chloroform. Schmp. 244–245°.

$C_{13}H_{12}O_2N_4S$  (312.3) Ber. C 57.68 H 3.84 N 17.94 Gef. C 57.75 H 3.97 N 18.43

*N*-Methyl-chinolon-(2)-hydrazon-dihydrochlorid (IV)

A) *N*-Methyl-chinolon-(2)-benzoylhydrazon. — 8 g (0.02 Mol) *N*-Methyl-2-jod-chinolinium-jodid, dargestellt nach W. ROSER<sup>18)</sup>, werden mit 5.5 g (0.04 Mol) Benzhydrazid in 30 ccm absol. Äthanol 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten scheidet sich beim Eingießen der Lösung in 100 ccm verd. Ammoniakwasser das Benzoylhydrazon als gelber Niederschlag ab. Getrocknet wurde bei 110°. Ausbeute 5.5 g (Rohprodukt, 100 % d. Th.). Gelbe Nadeln aus Methanol. Schmp. 217–218°.

$C_{17}H_{15}ON_3$  (277.3) Gef. Äquiv.-Gew. 279

B) Dihydrochlorid von IV. — 1.4 g (0.005 Mol) Benzoylhydrazon werden mit 10 ccm 20-proz. Salzsäure 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten der Lösung wird die Benzoesäure abgesaugt und das Filtrat i. Vak. bei 50° zur Trockne eingedampft. 1.0 g (80 % d. Th.) gelbe Kristalle. Aus verd. Methanol Schmp. 230–235° (Zers.).

$C_{10}H_{13}N_3Cl_2$  (246.2) Ber. Cl 28.84 Gef. Cl 28.69

*p*-Nitrobenzalazin. — Äquimolekulare Mengen IV-Dihydrochlorid und *p*-Nitrobenzaldehyd werden in Methanol in Gegenwart von Ammoniak kurz aufgeköcht. Beim Erkalten scheidet sich das Azin ab. Tieforange Nadeln aus Essigester. Schmp. 215–217°.

$C_{17}H_{14}O_2N_4$  (306.3) Ber. C 66.66 H 4.57 N 18.29 Gef. C 66.30 H 4.44 N 18.26

*N*-Methyl-benzselenazol-hydrazon-*p*-toluolsulfonat (VII)

A) 2-Methylthio-benzselenazol. — 21.4 g (0.1 Mol) 2-Mercapto-benzselenazol, dargestellt nach C. HASAN und R. F. HUNTER<sup>12)</sup>, werden mit 5 g Natriumhydroxyd und 50 ccm Wasser in Lösung gebracht und unter Kühlung und kräftigem Schütteln mit 14 g Dimethylsulfat versetzt. Das abgeschiedene braune Öl haben wir in Chloroform aufgenommen, die wäßrige Phase 2 mal mit je 20 ccm Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Auszüge i. Vak. destilliert. 15 g gelbliches Öl (65 % d. Th.). Sdp. 165–167°.

B) *p*-Toluolsulfonat von VII. — 11.4 g (0.05 Mol) 2-Methylthio-benzselenazol und 9.3 g (0.05 Mol) *p*-Toluolsulfosäuremethylester werden zusammen 15 Min. auf 120° erhitzt. Die nach dem Erkalten erstarrte Schmelze wird mit 50 ccm absol. Äthanol und 6 g Formylhydrazin 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und heiß vom Niederschlag abfiltriert. Nach mehrstündigem Stehenlassen im Eisschrank kristallisiert aus der Lösung das *p*-Toluolsulfonat des

<sup>22)</sup> P. C. MARKUNAS und J. A. RIDDICK, Analytic. Chem. 23, 337 (1951).

Hydrazons in schwach gelb gefärbten Kristallen. Ausbeute 14.5 g (Rohprodukt, 73 % d. Th.). Das Salz läßt sich aus Äthanol unter Zusatz von *p*-Toluolsulfosäure umkristallisieren. Weiße Prismen vom Schmp. 181—183°.

$C_{15}H_{17}O_3N_3S$  (398.6) Ber. N 10.54 Gef. N 10.69

*p*-Nitrobenzalazin. — Darstellung wie bei IV. Orangerote Nadeln aus Chloroform/Methanol. Schmp. 225—227°.

$C_{13}H_{12}O_2N_4Se$  (359.2) Ber. C 50.15 H 3.34 N 15.60 Gef. C 50.38 H 3.38 N 15.68

*N*-Methyl-benzoxazon-hydrazon-*p*-toluolsulfonat (VIII)

A) 2-Methylthio-benzoxazol. — 94 g (0.64 Mol) Benzoxazon-thion, dargestellt nach J. DÜNNER<sup>13)</sup>, werden mit 28 g NaOH und 200 ccm Wasser in Lösung gebracht und unter Kühlung und kräftigem Schütteln mit 80 g Dimethylsulfat methyliert. Das 2-Methylthio-benzoxazol scheidet sich als dunkles Öl ab. Es wird in Äther aufgenommen, die wäßrige Phase 2 mal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen des Auszugs über  $Na_2SO_4$  und Destillation i. Vak. erhält man 68 g (66 % d. Th.) hellgelbes Öl. Sdp.<sub>20</sub> 138—140° (Lit.<sup>16)</sup>: Sdp.<sub>28</sub> 146—147°.

B) *p*-Toluolsulfonat von VIII. — 8.3 g (0.05 Mol) 2-Methylthio-benzoxazol und 9.3 g (0.05 Mol) *p*-Toluolsulfosäuremethylester werden zusammen 30 Min. auf 140—150° erhitzt. Die noch dünnflüssige, heiße Schmelze wird dann in eine kalte Lösung von 6 g (0.1 Mol) Formylhydrazin in 30 ccm absol. Äthanol eingerührt, auf dem Wasserbad langsam zum Sieden erhitzt, wobei starke Mercaptanentwicklung eintritt, und anschließend mit 30 ccm Äthanol verdünnt. Das abgeschiedene weiße Salz wird noch warm (35°) abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und bei 100° getrocknet. 10.0 g Rohprodukt (60 % d. Th.). Aus heißem Wasser unter Zusatz von *p*-Toluolsulfosäure erhält man weiße Nadeln vom Schmp. 241 bis 243°.

$C_{15}H_{17}O_4N_3S$  (335.4) Ber. N 12.53 S 9.56 Gef. N 12.69 S 9.19

*p*-Nitrobenzalazin. — Orangegelbe Blättchen aus Chloroform/Methanol. Schmp. 218 bis 219°.

$C_{13}H_{12}O_3N_4$  (296.2) Ber. C 60.80 H 4.05 N 18.91 Gef. C 60.79 H 4.38 N 18.77

*N,N'*-Dimethyl-benzimidazon-hydrazon-dihydrochlorid (IX)

A) 2-Methylthio-*N*-methyl-benzimidazol. — 135 g (0.9 Mol) Benzimidazon-thion, dargestellt nach P. GUCCI<sup>23)</sup>, werden mit 40 g NaOH und 300 ccm Methanol in Lösung gebracht und unter Kühlung und kräftigem Schütteln mit 113 g Dimethylsulfat versetzt. Nach ½ Stde. werden nochmals 40 g NaOH, in 300 ccm Methanol gelöst, zugegeben und weitere 113 g Dimethylsulfat zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann noch 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, mit Salzsäure neutralisiert und das Methanol abgedampft. Nach dem Verdünnen mit 200 ccm Wasser wird das abgeschiedene Öl abgetrennt und die wäßrige Phase mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge werden über festem KOH getrocknet und i. Vak. destilliert. 118 g farbloses Öl (73 % d. Th.). Sdp.<sub>28</sub> 193—196°.

<sup>23)</sup> Gazz. chim. ital. 23, 295 (1893).

B) *N,N'*-Dimethyl-benzimidazon-benzoylhydrazon. — 17.8 g (0.1 Mol) 2-Methylthio-*N*-methyl-benzimidazol und 12.6 g (0.1 Mol) Dimethylsulfat werden vermischt. Nach 10 Min. erwärmt sich das Gemisch von selbst auf etwa 200°. Nach dem Erkalten erstarrt die Schmelze des Quartärsalzes. Sie wird mit 28 g Benzhydrazid in 50 ccm absol. Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, gelöstes Methylmercaptan i. Vak. abgezogen und nach dem Erkalten in 150 ccm kalte *n*-NaOH eingerührt. Das sich als grünliches Öl abscheidende Benzoylhydrazon erstarrt bald zu Kristallen. Ausbeute 22 g (Rohprodukt, 78 % d. Th.). Aus Methanol-Wasser erhält man durch Übersichten mit Äther farblose Kristalle. Schmp. 95–97°.

$C_{16}H_{16}ON_4$  (280.2) Gef. Äquiv.-Gew. 281

C) *Dihydrochlorid von IX*. — 10 g Benzoylverbindung werden in 50 ccm 20-proz. Salzsäure 30 Min. gekocht. Nach dem Erkalten wird die ausgeschiedene Benzoesäure abgesaugt und das Filtrat i. Vak. bei 50° zur Trockne gedampft. 6 g weiße Prismen (70 % d. Th.). Schmp. 240–247° (Zers.).

$C_9H_{14}N_4Cl_2$  (249.2) Ber. Cl 28.49 Gef. Cl 28.64

*p*-Nitrobenzalazin. — Darstellung analog IV. Rubinrote Nadeln aus Chloroform/Methanol. Schmp. 224–226°.

$C_{16}H_{15}O_2N_5$  (309.3) Ber. C 62.13 H 4.98 N 22.65 Gef. C 62.29 H 4.82 N 22.34

*N,N'*-Dimethyl-benzimidazon-hydrazon-methosulfat und -bis-methosulfat (IX)

Das Quartärsalz wird wie oben dargestellt und der Kristallkuchen zusammen mit 10 ccm absol. Äthanol, 12 g Formylhydrazin und 3 ccm Triäthylamin 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten der Lösung scheiden sich weiße Kristalle des Salzes ab. Die Abscheidung wird im Eisschrank vervollständigt. Man erhält 24 g *Mono-methosulfat* (80 % d. Th.). Aus Äthanol Schmp. 162–165°.

$C_{10}H_{16}O_4N_4S$  (288.3) Ber. C 41.66 H 5.59 N 19.43 Gef. C 41.75 H 5.38 N 19.32

Durch Umkristallisieren des Mono-methosulfates aus Äthanol unter Zusatz von Methylschwefelsäure erhält man das *Bis-methosulfat*. Schmp. 249° (Zers.).

$C_{11}H_{20}O_8N_4S_2$  (400.4) Ber. S 16.02 Gef. S 15.69

*N*-Äthyl-3.3-dimethyl-indolinon-hydrazon-hydrochlorid (X)

A) 2-Chlor-3.3-dimethyl-indolenin. — 16 g (0.1 Mol) 3.3-Dimethyl-indolon, dargestellt nach K. BRUNNER<sup>24)</sup>, werden mit 10 ccm Phosphoroxychlorid angerührt und mit 21 g (0.1 Mol) Phosphorpentachlorid vermischt. Das Gemisch wird 3 Stdn. auf 110–130° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Phosphoroxychlorids geht das 2-Chlor-3.3-dimethyl-indolenin zwischen 115 und 118°/14 Torr als schwach gelb gefärbtes Öl über, das durch Rektifikation vom mitgerissenen Phosphorpentachlorid befreit wird. 13 g (72 % d. Th.). Die Verbindung hydrolysiert sehr schnell bei Berührung mit Wasser zu 3.3-Dimethylindolon. Schmp. 153 bis 154°<sup>24)</sup>.

B) *N*-Äthyl-3.3-dimethyl-indolon-formylhydrazon. — 9 g (0.05 Mol) des oben dargestellten Chlor-indolenins werden in 20 ccm trockenem Äthylenchlorid gelöst und mit 9.5 g (0.05

<sup>24)</sup> Mh. Chem. 18, 98 (1897).

Mol) *Triäthylxoniumfluorborat* versetzt. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank scheiden sich die weißen Kristalle des Quartärsalzes ab. Sie werden abgesaugt und mit Äther gewaschen. 13 g (90 % d. Th.). Das Salz ist sehr hygroskopisch! 11 g (0.036 Mol) des Quartärsalzes werden in eine Lösung von 6 g (0.1 Mol) Formylhydrazin in 20 ccm absol. Äthanol eingetragen. Nach einigen Stdn. werden die abgeschiedenen Hydrazinsalze abgesaugt. Das Filtrat wird i. Vak. bei 30° eingedampft. Der Rückstand, ein gelbliches Öl, wird mit Wasser aufgenommen und in verd. Ammoniakwasser eingegossen. Das Formylhydrazon scheidet sich als farbloses Öl ab, das nach einiger Zeit kristallisiert. Trocknen im Vakuumexsikkator! Ausbeute 8.0 g (Rohprodukt, 95 % d. Th.). Das Produkt läßt sich aus 50-proz. Äthanol umkristallisieren. Schmp. 147–148°.

$C_{13}H_{17}ON_3$  (231.2) Ber. C 67.52 H 7.36 Gef. C 67.48 H 7.25 Äquiv.-Gew. 232

C) *Hydrochlorid von X.* — 2.3 g (0.01 Mol) Formylhydrazon werden mit 3 ccm wasserfreiem Hydrazin 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Erkalten mit einigen Eisstückchen verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt und der Ätherauszug über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Mit trockenem HCl-Gas fällt daraus das Hydrazon-hydrochlorid. 1.5 g (63 % d. Th.). Schmp. 97–100°. Weiße Kristalle, sehr hygroskopisch!

$C_{12}H_{18}N_3Cl$  (239.7) Ber. Cl 14.79 Gef. Cl 15.25

*p*-Nitrobenzalazin. — Darstellung analog IV. Gelbe Blättchen aus Methanol. Schmp. 112 bis 114°.

$C_{19}H_{20}O_2N_4$  (226.3) Ber. C 67.87 H 5.95 N 16.66 Gef. C 67.85 H 6.06 N 16.86

*N*-Methyl-cyclohexenothiazolon-(2)-hydrazon-hydrochlorid (XI)

A) 2-Methylthio-cyclohexenothiazol. — 17 g (0.1 Mol) 2-Mercapto-cyclohexenothiazol, dargestellt nach H. ERLÉNMEYER und M. SIMON<sup>14</sup>), werden mit 4 g NaOH und 30 ccm Wasser in Lösung gebracht und unter kräftigem Schütteln mit 12.6 g (0.1 Mol) Dimethylsulfat versetzt. Es scheidet sich ein farbloses Öl ab, das in Chloroform aufgenommen und unter Normaldruck destilliert wird. 15 g (77 % d. Th.). Sdp. 285–290°.

B) *N*-Methyl-cyclohexenothiazolon-benzoylhydrazon. — 8.5 g (0.046 Mol) 2-Methylthio-cyclohexenothiazol und 8.5 g (0.046 Mol) *p*-Toluolsulfosäuremethylester werden zusammen im Ölbad etwa 10 Min. auf 120° erhitzt. Die noch heiße Schmelze löst sich in 20 ccm absol. Äthanol glatt auf. Zu dieser Lösung werden 12 g (0.092 Mol) Benzhydrazid und 2 ccm Triäthylamin gegeben. Die Mischung wird 1.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten in 30 ccm verd. Ammoniakwasser gegossen und der Alkohol bei etwa 40° i. Vak. abgedampft. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem, verd. Äthanol gewaschen und im Vakuumexsikkator über Kieselgel getrocknet. Rohprodukt 10.5 g (80 % d. Th.). Aus 90-proz. Äthanol weiße Kristalle vom Schmp. 204–206°.

$C_{15}H_{17}ON_3S$  (287.2) Gef. Äquiv.-Gew. 289

C) *Hydrochlorid von XI.* — 2.9 g (0.01 Mol) der Benzoylverbindung werden mit 10 ccm Salzsäure wie unter IX verseift. 1.5 g (68 % d. Th.) weiße Kristalle vom Schmp. 170° (Zers.).

$C_8H_{14}N_3SCl$  (219.6) Ber. Cl 16.14 Gef. Cl 15.96

*p*-Nitrobenzalazin. — Aus Chloroform/Methanol grünglänzende Nadeln. Schmp. 226–230°.

$C_{15}H_{16}O_2N_4S$  (316.3) Ber. C 56.96 H 5.06 N 17.71 Gef. C 56.63 H 5.14 N 17.78



*N-Methyl-isochinolon-(1)-hydrazon (XII)*

A) *N-Methyl-isochinolon-(1)-formylhydrazon*. — 5.7 g (0.015 Mol) *N-Methyl-1-jod-isochinolinium-jodid* werden mit 2.5 g Formylhydrazin in 20 ccm absol. Äthanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt in 80 ccm verd. Ammoniakwasser eingeührt. Der abgeschiedene gelbe Niederschlag wird bei 100° getrocknet. 2.0 g (Rohprodukt, 70 % d. Th.). Aus verd. Äthanol seidige, gelbe Nadeln vom Schmp. 188—191° (Zers.).

$C_{11}H_{11}N_3O$  (201.2) Gef. Äquiv.-Gew. 199

B) XII. — 1 g (0.005 Mol) Formylhydrazon wird mit 3 ccm wasserfreiem Hydrazin 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Verdünnen der Lösung mit Eis scheiden sich gelbe Kristalle ab, die mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über Blaugel getrocknet werden. Ausbeute 0.7 g (Rohprodukt, 80 % d. Th.). Gelbe Nadeln aus verd. Äthanol. Schmp. 84—85°.

$C_{10}H_{11}N_3$  (173.2) Gef. Äquiv.-Gew. 172

*p-Nitrobenzalazin*. — Darstellung analog I. Aus Chloroform/Methanol Schmp. 208—210°.

$C_{17}H_{14}O_2N_4$  (306.3) Ber. C 66.67 H 4.57 N 18.30 Gef. C 66.48 H 4.65 N 17.80

1. The first part of the paper is devoted to the study of the properties of the function  $f(x)$  defined by the equation

$$f(x) = \int_0^x \frac{1}{1+t^2} dt, \quad (1)$$

where  $x$  is a real number. It is well known that the function  $f(x)$  is an odd function, i.e.,

$$f(-x) = -f(x), \quad (2)$$

and that it is bounded on the whole real axis, i.e.,

$$|f(x)| \leq \frac{\pi}{2}. \quad (3)$$

It is also known that the function  $f(x)$  is continuous on the whole real axis, i.e.,

$$\lim_{x \rightarrow x_0} f(x) = f(x_0), \quad (4)$$

where  $x_0$  is an arbitrary real number. It is also known that the function  $f(x)$  is differentiable on the whole real axis, i.e.,

$$f'(x) = \frac{1}{1+x^2}, \quad (5)$$

and that the function  $f(x)$  is concave up on the whole real axis, i.e.,

$$f''(x) = -\frac{2x}{(1+x^2)^2} < 0, \quad (6)$$

where

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2}.$$

It is also known that the function  $f(x)$  is concave down on the whole real axis, i.e.,

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2} > 0, \quad (7)$$

where

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2}.$$

It is also known that the function  $f(x)$  is concave up on the whole real axis, i.e.,

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2} < 0, \quad (8)$$

where

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2}.$$

It is also known that the function  $f(x)$  is concave down on the whole real axis, i.e.,

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2} > 0, \quad (9)$$

where

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2}.$$

It is also known that the function  $f(x)$  is concave up on the whole real axis, i.e.,

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2} < 0, \quad (10)$$

where

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2}.$$

It is also known that the function  $f(x)$  is concave down on the whole real axis, i.e.,

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2} > 0, \quad (11)$$

where

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2}.$$

It is also known that the function  $f(x)$  is concave up on the whole real axis, i.e.,

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2} < 0, \quad (12)$$

where

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2}.$$

It is also known that the function  $f(x)$  is concave down on the whole real axis, i.e.,

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2} > 0, \quad (13)$$

where

$$f''(x) = \frac{d^2 f(x)}{dx^2}.$$